THESIS . LEIDEN. 1897

DE WAARDE VAN HET TUBERCULINUM ALS DIAGNOSTICUM

J. M. C. MOUTON

LANE
MEDICAL
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885
LIBRARY

Gift of
Mr. William Wreden

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DE WAARDE VAN HET TUBERCULINUM ALS DIAGNOSTICUM.

DE WAARDE VAN HET TUBERCULINUM ALS DIAGNOSTICUM.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

aan de Rijks-Universiteit te Leiden,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. A. C. VREEDE

Hoogleeraar in de faculteit der Letteren en Wijsbegeerte

VOOR DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN

op DONDERDAG 8 APRIL 1897, des namiddags ten 4 ure,

DOOR

JOHANNES MARTINUS CORNELIS MOUTON,

Arts,

GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE.

DEN HAAG — MOUTON & Co.
1897.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/dewaardevanhettu0000joha

AAN MIJNE OUDERS.

Bij het verlaten der Academie is het mij een aangename plicht U, Hoogleeraren der Philosophische en der Medische Faculteit, dank te zeggen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Vóór allen geldt mijn dank U, Hooggeleerde Nolen, niet alleen voor het vele, dat ik van U geleerd heb, vooral in den tijd, dien ik onder Uwe leiding als uw assistent werkzaam mocht zijn, voor den steun, dien ik van U mocht ondervinden bij het bewerken van dit proefschrift, maar ook voor Uwe groote welwillendheid, waarvan ge mij steeds zoovele en hartelijke blijken hebt gegeven.

Ook U, geachte heer de Jong, mijn dank voor de hulpvaardigheid, waarmede ge mij de gegevens hebt verstrekt, noodig tot het bewerken van het derde hoofdstuk van dit proefschrift.

INHOUD.

EERSTE HOOFDSTUK.

Inleiding . . . . . pag. 1—11.

Historisch overzicht, pag. 1. — Nieuwste mededeeling over tuberculine-diagnostiek van Grasset en Vedel, pag. 6, van Maragliano, pag. 7, van Chauffard, pag. 8. — Wenschelijkheid van een middel ter vroegtijdige herkenning van tuberculosis, pag. 9.

TWEEDE HOOFDSTUK.

Tuberculinum als diagnosticum voor tuberculosis bij menschen . . . . . pag. 11—81.

A. Eigen waarnemingen . . . . . „ 11—46.

Wijze, waarop de injecties werden verricht, pag. 11. — Mededeeling der waarnemingen, pag. 13. — Leucocytosis na injectie van tuberculinum, pag. 33. — Bespreking der waarnemingen, pag. 37. — Beteekenis van infiltraten op de plaats der injectie, pag. 40. — Een viertal vragen, die zich voordoen naar aanleiding der waarnemingen, pag. 44.

B. Litteratuuroverzicht. . . . . . pag. 46—69.

Meening van Robert Koch, pag. 47. – Gevallen van reactie van niet-tuberculeuse individuën op injectie van tuberculinum, pag. 47. — Gevallen van reactie van tuberculeuse individuën op injectie van tuberculinum, pag. 51. — Gevallen van reactie van dubieus-tuberculeuse individuën op injectie van tuberculinum, pag. 55. — Schemata door Rosenbach en Stintzing gegeven voor de tuberculine-diagnostiek, pag. 57. — Kan men iemand, door hem tuberculinum in te spuiten, tuberculeus maken? pag. 60. — Meening der patholoog-anatomen omtrent de gevaren, verbonden aan injectie met tuberculinum, pag. 60. — Meening der Klinici omtrent dit punt, pag. 63. — Gevallen van exitus lactalis na injectie met tuberculinum, pag. 65.

C. Kritisch overzicht . . . . . pag. 69—81.

Bespreking der drie eerste vragen, gesteld naar aanleiding van Hoofdstuk II, A, pag. 69. — Bespreking der Schemata Rosenbach en Stintzing, pag. 70. — Enkele opmerkingen omtrent de doseering van het tuberculinum, pag. 72. — Bespreking der vierde vraag (Hoofdstuk II, A.), pag. 74. — Kritiek der methode van Maragliano, pag. 78. — Kritiek der methode van Grasset en Vedel, pag. 78.

DERDE HOOFDSTUK.

Tuberculinum als diagnosticum voor rundertuberculose en zijne toepassing tot bestrijding van de tuberculose onder den veestapel. pag. 82—109.

Inleiding, pag. 82. — Is het tuberculinum een onfeilbaar diagnosticum? pag. 84. — Zijn aan de aanwending van het middel gevaren verbonden? pag. 94. — Op welke wijze past men het tuberculinum toe tot bestrijding der tuberculose onder den veestapel? pag. 99.

Conclusies . . . . . pag. 109.

EERSTE HOOFDSTUK.

Inleiding.

Het was den 13den November 1890, dat de Deutsche medicinische Wochenschrift in een bijblad Koch's opzienwekkend artikel over een geneesmiddel tegen Tuberculosis de wereld instuurde, een artikel, dat, door de correspondenten der dagbladen letterlijk overgeseind, in enkele dagen alle beschaafde landen in rep en roer bracht.

Doctoren van alle natiën stroomden naar Berlijn om van nabij de werking van het middel te bestudeeren, de ziekenhuizen in de hoofdstad van het Duitsche Rijk waren te klein om alle lijders aan de gevreesde ziekte, die daar genezing kwamen zoeken, te bergen. Immers het stond daar als met gulden letters geschreven door Koch zelf, den beroemden ontdekker van den tuberkelbacillus:

„Nach diesen Erfahrungen möchte ich annehmen, dass beginnende Phthisis durch das Mittel mit Sicherheit zu heilen ist."

Maar méér nog stond er; niet alleen over de therapie liet Koch zich uit; ook aan de diagnosis waren enkele zinsneden in zijn interessant artikel gewijd: „in twijfelachtige gevallen moet de arts zich door eene proefinjectie de zekerheid omtrent het al of niet aanwezig zijn van tuberculose verschaffen". De beroemde hoogleeraar had gevonden, dat, wanneer men een gezond mensch 10 mgr. van zijn middel subcutaan inspoot, deze gewoonlijk daarop reageerde met pijn in de ledematen en eene snel voorbijgaande matheid; soms ook werd temperatuursverhooging tot 38° C. waargenomen; spoot men echter een lijder aan tuberculosis met

dezelfde dosis in, dan ontstond een reactie, als volgt te onderscheiden:

a. Algemeene: Koortsaanval ongeveer 4 à 5 uur na de injectie, tot 39°, 40°, 41° C., beginnend met koude rilling en gepaard met pijn in de ledematen, hoesten, matheid, soms braken.

b. Locale: (nagegaan bij lupus): tumor en rubor van de lupeuse plekken, die 2 à 3 dagen duren; de haarden zelf bedekken zich met korsten van aan de lucht uitgedroogd serum, die na 2 à 3 weken afvallen en een rood litteeken achterlaten.

Koch zelf vond bovendien ook reeds, dat tuberculeuse individuën bijna regelmatig op 1 à 2 mgr. tuberculine reageerden.

Al spoedig echter bleek, dat de grens door hem aangenomen een te hooge en zeker geen absolute was, dat bij gezonde individuën na injectie van 10 mgr. ook een reactie kan ontstaan en dat lang niet alle tuberculeusen op 10 mgr. met de bovengenoemde verschijnselen reageeren; algemeen was men het ook spoedig daarover eens, dat individuën met vergevorderde tuberculosis 10 mgr. gewoonlijk zonder eenige reactie verdragen.

Maar wat nood? Onze klinische diagnostiek van vergevorderde tuberculosis bevindt zich, mede al na de ontdekking van den tuberkelbacillus, op zoo'n vasten bodem, dat een heipaal meer of minder er al heel weinig toe deed; het waren juist de initiaalphthisen, die bij de diagnostiek nog moeielijkheden opleverden, en voor die gold toch het door Koch medegedeelde, dat deze „bijna regelmatig" op 1 à 2 mgr. reageerden; het was dan ook in de zitting van het Pruisische huis van afgevaardigden, dat de Cultusminister Dr. von Gossler zich op 29 November 1890 in zijne rede aldus uitliet:

„Der Herr Vorredner hat bereits die diagnostische Bedeutung des Mittels hervorgehoben, welche heute bereits ausser Frage steht. Ich habe . . . . auch nicht die entfernteste Andeutung gefunden, dass heute nur der geringste Zweifel aufkommen kann, dass nach der diagnostischen Richtung hin das Mittel in seiner Sicherheit unvergleichlich ist und auf alle Zeit einen wesentlichen Schatz für die Praktische Medicin bilden wird."

Von Gossler had echter toen nog niet kennis kunnen nemen van de onderzoekingen van Wolff en van Leyden, die in December 1890 werden gepubliceerd en waarin Wolff tot de conclusie kwam, dat tuberculeuse longlijders, die door eene hygienisch-diaetetische behandeling 't vrij goed maken, op enkele mgr. niet met koorts reageeren, Leyden zich zeer gereserveerd aldus uitliet: „Ob man heute nun schon so weit gehen soll, es als ein sicheres diagnostisches Mittel hin zu stellen, würde ich natürlich noch nicht entscheiden können".

Hoogst merkwaardig is nu te lezen, wat Koch zelf 15 Januari 1891, dus een maand na deze uitspraak van een klinicus als Leyden, neerschrijft: „darüber dass das Mittel eine specifische Wirkung auf Tuberculöses Gewebe ausübt und infolgedessen als ein sehr feines und sicheres Reagens zum Nachweis versteckter und zur diagnosis zweifelhafter tuberculöser Processen verwerthet werden kann, ist man wohl allgemein einig."

Niet verzuimen mag ik, in herinnering te brengen, dat tallooze onderzoekers hoog opgaven van de waarde, ook als diagnosticum, van het middel van Koch, maar even waar is het, dat Leyden en Wolff niet alleen stonden in hunne gereserveerde uitspraak, dat Rosenbach nog een week, voordat de tweede publicatie van Koch het licht zag, in hetzelfde tijdschrift (Deutsche medic. Wochenschrift) de diagnostische waarde van het middel aan voorwaarden was gaan binden, die het „sehr feine(s) und sichere(s) Reagens" wel wat van zijne fijnheid en zekerheid deden verliezen, en het

was een week later, dat Weber, eveneens in dat weekblad, ons kwam vertellen, dat de inspuiting geen zeker diagnostisch middel zoude zijn voor tuberculosis van de inwendige organen, omdat bij vele duidelijk tuberculeusen geen reactie ontstond, en dat Peiper ons mededeelde, dat van 22 patienten, bij wie klinisch niet 't minste vermoeden op tuberculosis aanwezig was, 4 op 2 mgr., 7 op 5 mgr. met temperaturen van 39° à 40° C. hadden reageerd, terwijl Auerbach zich in eene voordracht door hem op 29 December 1890 gehouden, gepubliceerd in de Deut. med. Woch. van 5 Februari 1891, zich aldus uitliet:

„Der Satz, dass, wo bei scheinbar Gesunden ausgesprochene Reaction bei kleinen oder mittleren Dosen von 1—10 mgr. in Bezug auf Fieber und Allgemeinerscheinungen auftritt, latente Tuberculosis besteht, ist in diesem Umfang nach den bisherigen Erfahrungen keinesfalls richtig."

Op 31 Januari 1891 verklaart Naunyn (Deut. med. Woch. 1891 no. 9):

„dass Nicht-tuberculösen reagiren ist kein Zweifel, und die Tuberculösen reagiren oft zögernd."

Ook van fransche zijde kwam men op tegen de absolute diagnostische waarde van het middel: Gamaleia (Arch. de méd. expér. 1891) moet erkennen, dat het tuberculinum in zeer kleine doses algemeene reactie kan opwekken bij gezonde of, beter gezegd, bij niet-tuberculeuse individuën; maar deze uitzonderingen acht hij zoo zeldzaam, dat al mogen ze de absolute waarde van het middel verkleinen, het een feit blijft, dat het tuberculinum voornamelijk bij individuën, lijdende aan tuberculosis, reactie teweegbrengt.

Derhalve: 't werkt *voornamelijk* op tuberculeuse individuën en de absolute waarde is volgens Gamaleia wel degelijk verkleind, d. w. z. niet meer absoluut.

Anders echter laat Metchnikoff zich uit (Ann. de l'inst. Pasteur 1891):

Hij gelooft, dat de diagnostische waarde van het tuberculinum groote diensten kan bewijzen aan de studie van

de ontwikkeling en de voortschrijding van de ziekte, aan de prophylaxis van de menschelijke en dierlijke tuberculosis.

In hoofdstuk III zullen wij zien, in hoeverre Metchnikoff met zijne profetie den spijker op den kop heeft geslagen.

Op 5 Maart 1891 nu hield Leyden eene voordracht, die, gepubliceerd in de Berl. klin. Woch. 1891, no. 12, zeer lezenswaard en mijns inziens van het hoogste gewicht is; ik stel mij voor, later nog op die publicatie uitvoeriger terug te komen en wil nu alleen hier vermelden, dat de conclusie luidde, dat de diagnostische waarde slechts beperkt is, en het optreden van de reactie hoogstens een steentje voor de diagnose kan bijdragen. In dit artikel spreekt Leyden ook over de gevaren aan de injectie verbonden, een punt, dat, zooals algemeen bekend mag worden verondersteld, het eerst door Virchow, in de Berl. medic. Gesellschaft op 7 Januari 1891, is ter sprake gebracht, en waarvoor door hem en zijne leerlingen meer dan één voorbeeld werd aangehaald.

Ik mag eveneens als bekend veronderstellen, dat de vrees voor de gevaren aan de injectie verbonden meer en meer veld won, dat de therapeutische resultaten meer en meer, voor een deel althans, bleken te hebben bestaan in de verbeelding van de opgewonden klinici, dat de diagnostische waarde van het middel hoe langer hoe meer in twijfel werd getrokken, en dat ten slotte op het tiende congres voor inwendige geneeskunde te Wiesbaden, gehouden op 7 April 1891, nog slechts enkele flauwe stemmen werden gehoord ten gunste van het tuberculinum en dat een aantal mannen, bevoegd tot oordeelen over quaesties aangaande tuberculosis, ik noem slechts de namen van Dettweiler uit Falkenstein, Naunyn uit Straatsburg, Kast uit Hamburg, Schultze uit Bonn, verklaarden het vertrouwen in de nieuwe methode, zoowel uit een therapeutisch als uit een diagnostisch oogpunt, te hebben verloren.

En met den zomer van 1891 was het tuberculinum weer verhuisd naar het laboratorium, waar het vandaan was ge-

komen; het „Hosannah", waarmede Robert Koch was toegejuicht, veranderd in een „steenigt hem"; de nieuwe geneeswijze der tuberculosis, de hygienisch-diaetetische School, had een oogenblik op hare grondvesten gewankeld, maar sterker dan te voren trad zij uit den strijd te voorschijn; het tuberculinum was uit de praktijk verbannen, maar de arbeid van Hans Buchner en zijne volgelingen is er getuige van, dat de laboranten het middel nader onderzochten en een enkele maal wordt men nog verrast door eene klinische mededeeling over het tuberculinum van den een of ander, die hoog bleef opgeven van het therapeutisch effect; zoo zien we de namen van Kaatzer en Krause verbonden aan artikelen over de behandeling met tuberculinum, respectievelijk in 1893 en 1895 gepubliceerd.

Zoo vindt men nog in den „Grundriss der klinischen Diagnostik van Dr. G. Klemperer", den eersten assistent aan de kliniek van Leyden, onlangs tot extraordinarius professor benoemd, met een enkel woord melding gemaakt van de injectie van het tuberculinum voor diagnostische doeleinden en wel in dosis van 1—5 mgr.; „jedoch", zegt Klemperer, „sind solche Tuberculininjectionen nicht ungefährlich und dürften zu diagnostischen Zwecken in privaten Verhältnissen kaum anzurathen sein."

Zooals ik in het derde hoofdstuk later hoop na te gaan, was men, met de toepassing van het tuberculinum als diagnosticum voor runder-tuberculosis, niet alleen proeven blijven nemen, maar had men daarbij ook resultaten verkregen, die voor de bestrijding van de tuberculosis onder den veestapel veel beloofden en waarvan hier en daar reeds de vruchten werden geplukt.

Aangemoedigd door deze resultaten namen Grasset en Vedel de zaak nu weer ter hand bij de menschelijke tuberculosis en deden daaromtrent eene mededeeling in de Académie de médecine in de zitting van 25 Febr. 1896 (zie Sem. méd. 1896 n°. 11). Na betoogd te hebben, dat eene vroegtijdige diagnosis met het oog op eene rationeele therapie gewenscht

is en de klinische diagnostiek der tuberculosis, juist wat hare vroegtijdigheid betreft, nog wel wat te wenschen overlaat, verklaren zij in het tuberculinum, en wel toegepast tot een maximum van een $^1/_2$ mgr., het middel te zien, dat zonder eenig gevaar ons zekerheid omtrent het al of niet bestaan van tuberculosis kan brengen.

Zij spoten vijf personen, min of meer verdacht van tuberculosis, met die geringe dosis in en alle vertoonden eene temperatuursverhooging, waaruit Grasset en Vedel de gevolgtrekking maken, dat zij aan tuberculosis lijdende zijn.

Twee patienten met pleuritis, waarvan één reeds gedurende vijf maanden en nog steeds febriciteerend, reageerden niet of nauwelijks; eene conclusie wordt door hen ten opzichte van het aetiologisch moment dier pleuritides, niet getrokken.

Drie patienten met klinisch duidelijk aantoonbare tuberculosis en met bacillen in het sputum, reageerden niet, wat zij verklaren door het feit „qu'il y a impregnation naturelle, accoutumance et partant pas de réaction."

Zij eindigen met de volmaakte onschadelijkheid van het middel bij de aangegeven dosis nog eens op den voorgrond te plaatsen en de aandacht te vestigen op de „réactions bien nettes", die werden verkregen en die in staat kunnen stellen om de tuberculosis bij zieken te herkennen, waarbij de nosologische diagnostiek heel moeilijk of onmogelijk is, ten slotte met aan te sporen hun voorbeeld te volgen en zoo te komen tot eene redactie van de instructies voor de diagnosis van menschelijke tuberculosis, zooals deze voor de runderen is vastgesteld.

Niet heel lang daarna verscheen van de hand van Maragliano een artikel in de Berl. klin. Woch. 1896 no. 19 en 20.

Na uiteengezet te hebben, wat hij onder latente tuberculosis en tuberculosis larvata verstaat en hoe gemakkelijk deze beide vormen over 't hoofd worden gezien, de eene, omdat zij in 't geheel niet, de andere omdat zij moeilijk voor de gewone diagnostiek toegankelijk is, terwijl toch het tijdig herkennen van beide vormen van groote waarde

is voor het therapeutisch ingrijpen, zegt ook hij in het tuberculinum een middel gevonden te hebben, dat deze beide vormen van tuberculosis aan den dag brengt; zijne toepassing is echter eene andere dan die der fransche geleerden: hij spuit in 1—3—10 mgr. en ziet of er reactie komt; geschiedt dit, dan is de patient tuberculeus; geschiedt dit niet, dan aarzelt Maragliano niet, sterker dosis aan te wenden, waarbij hij echter niet meer aan de algemeene reactie, maar uitsluitend aan de locale symptomen (pulmones, klieren, genitaalapparaat) waarde toekent.

Hij deelt ons mede, dat hij bij 3 van 32 gezonde menschen reactie zag en bij 11 van 47 personen, bij wie vermoeden op tuberculosis aanwezig was.

In December 1896 verscheen van de hand van Dr. Chauffard in de Semaine médicale een artikel, getiteld: „du pneumothorax simple et de son diagnostic par la tuberculine".

Daarin wordt beschreven een geval van pneumothorax bij eene vrouw van dertig jaar, welke afwijking ontstaan zou zijn, toen zij, al lachende, haar kind dat 11 KG. woog van den grond optilde; daar patiente sinds eenige maanden vermagerd was en haar gelaat het vermoeden op tuberculosis wekte, hoewel objectief niets was te vinden, dat dit vermoeden bevestigde, wilde Chauffard beslissen door de aanwending van het tuberculinum, daartoe vooral aangezet door de mededeeling van Grasset en Vedel.

18 November was de pneumothorax ontstaan en 25 November werd 2 mgr., 29 November 3 mgr. tuberculinum ingespoten, waarop geene temperatuursverhooging volgde; Chauffard gaat aldus voort: „nous pouvons affirmer la nature simple, non tuberculeuse, du pneumothorax bénin", want, had hij reeds te voren gezegd:

„Il est acquis que chez tout sujet en puissance de tuberculose, l'inoculation souscutanée d'une petite quantité (2—3 mgr.) de tuberculine provoque une réaction . . . . l'individu sain ne réagit pas devant ces faibles doses, le tuberculeux réagit toujours."

Het was vooral naar aanleiding der stukken van Grasset, Vedel en Maragliano, dat professor Nolen mij als onderwerp voor eene dissertatie de quaestie der tuberculinediagnostiek aan de hand deed.

Ook hij is van meening, dat er nog groote behoefte bestaat aan een middel, dat ons in staat zou kunnen stellen die gevreesde ziekte met zekerheid in haar eerste begin te herkennen en dus ook te behandelen; dat al moge onze physische diagnostiek in de laatste jaren ook vooruitgaan, al draagt de ontdekking van den tuberkelbacillus er ook toe bij om in veel gevallen allen twijfel weg te nemen, er nog tal en tal van gevallen overblijven, waar, hoe gaarne wij ook een zeker oordeel zouden willen uitspreken, hoe sterke pressie ook op ons wordt uitgeoefend, wij niet anders kunnen dan twijfel laten, gedwongen zijn, onzekerheid te laten voortduren, hoewel deze meer nog dan de fatale zekerheid wordt gevreesd en zij maar al te dikwijls helaas ons therapeutisch ingrijpen verlamt.

't Zal mij niet moeilijk vallen aan de hand van een enkel voorbeeld deze opinie te verdedigen.

Gesteld eene moeder komt bij ons met haar dochter, een meisje van een jaar of 12, 14, dat sinds eenigen tijd zoo'n „leelijken kuch" heeft; erg florissant ziet zij er niet uit, etenstrek ontbreekt geheel, ze is lusteloos, voelt zich moe en mat; sputum heeft zij niet, en al had zij dat, het niet-vinden van den gevreesden bacillus mag toch nooit als bewijs gelden.

Een uiterst nauwkeurig onderzoek brengt niets aan het licht, dat onze vermoedens bevestigt en nu moeten we raad geven. De moeder heeft ons apart genomen en verteld, dat haar andere dochter eenige jaren geleden aan tering is overleden, dat dit meisje nu haar eenig kind is, dat zij wil weten of het ook tuberculosis heeft, ja of neen; als 't zoo is, welnu dan is ze bereid alles te doen, wat de dokter haar zal raden, naar het Zuiden gaan, dadelijk; als het noodig is, zal ze het doen, maar als het niet noodig is, als de dokter kan zeggen, dat het geen tuberculosis is, dat ze zich

voor niet zoo ongerust heeft gemaakt, ... ze zal doen wat de dokter zegt, ze heeft in hem vol vertrouwen!

Is dit ééne voorbeeld aan het werkelijke leven ontleend niet voldoende om te laten zien, hoe we dat middel noodig hebben, dat middel dat ons in staat zou stellen de tuberculosis met zekerheid te herkennen?

Hoe dikwijls wordt ze ons niet afgevraagd die zekerheid, daar waar we niet anders kunnen dan twijfel laten?

Waar Grasset en Maragliano, klinici van naam, nu meenden in het tuberculinum het middel gevonden te hebben, dat dien twijfel in zekerheid zou kunnen doen veranderen, en de eerste de zaak weer ter hand had genomen op grond van de resultaten bij de runderen verkregen, welke zoo duidelijk en in 't oog vallend waren, was een onderzoek in die richting zeker aangewezen.

Meer en meer bekend toch wordt de toepassing van het tuberculinum bij de runderen als diagnosticum voor tuberculosis en in hetzelfde nummer van de Sem. méd., waarin de publicatie van Grasset en Vedel verscheen, staat ook vermeld het rapport, dat Weber in de Académie de médecine voorlas, naar aanleiding van een vraag van den minister van landbouw omtrent de diagnostische waarde van het tuberculinum; dit rapport eindigt aldus:

„La tuberculine est un moyen précieux pour établir le diagnostic de la tuberculose bovine et il y a tout avantage à recommander son emploi."

Op grond van een en ander konden wij dus a priori de waarschijnlijkheid aannemen, dat een middel, dat zulke uitmuntende resultaten opleverde bij de runderen, ook voor de menschen eenig nut zou afwerpen.

Prof. Nolen raadde mij aan te onderzoeken tot welke resultaten de injectie van kleine doses tuberculinum ($^1/_2$—1 mgr.) leidde en stelde daartoe welwillend zijn klinisch materiaal disponibel; van veel belang ook achtte hij het, eens nauwkeurig na te gaan, hoe de tuberculinediagnostiek bij de runderen zich had ontwikkeld, om vervolgens te komen tot een juiste appreciatie der verschillende aangeraden methoden.

TWEEDE HOOFDSTUK.

Tuberculinum als diagnosticum voor tuberculosis bij menschen.

A. Eigen waarnemingen.

Het tuberculinum, waarmede de injecties werden verricht, verkreeg ik door tusschenkomst van den apotheker in het Rijksuniversiteitsziekenhuis, den heer ten Bosch, van Dr. A. Libbertz te Berlijn.

Als injectiespuit werd gebruikt de gewone spuit van Pravaz, echter met asbeststempel; deze was nauwkeurig door weging van haar inhoud, wat haar volumen betrof, nagegaan en werd telkens zorgvuldig vóór iedere injectie met alcohol absolutus gedesinfecteerd, evenals de naald, die er bij hoorde.

De verdunning van het tuberculinum werd op volmaakt aseptische wijze verkregen en de heeren ten Bosch en Rinner, assistent van eerstgenoemde, hadden de groote welwillendheid mij daarbij de behulpzame hand te bieden, waarvoor ik hun te dezer plaatse gaarne mijn oprechten dank betuig.

Zij geschiedde aldus:

1 cc van het tuberculinum purum (d. i. dus 1000 mgr.) werd met 9 cc van een gesteriliseerde carboloplossing van $^1/_2$ % gemengd. Van dit mengsel *(A)* werd 1 cc (d. i. dus 100 mgr. tuberculinum purum) met 9 cc van de genoemde carbolzuuroplossing gemengd *(B)*. Van mengsel *B* werd nu, al naarmate dit mij gewenscht voorkwam, 1 cc (d. i. dus 10 mgr. van het tuberculinum purum) nu met 9 of 19 cc der ge-

noemde carbolzuuroplossing verdund; welke mengsels we *C* en *D* zullen noemen.

1 cc van *C* bevatte dus 1 mgr. tuberculinum purum.

1 cc van *D* bevatte dus $^1/_2$ mgr. tuberculinum purum.

De mengsels *A* en *B* waren standaardmengsels, waarvan de verdunningen *C* en *D*, wanneer noodig, werden bereid.

Noch *A* noch *B* werden troebel, een punt van belang, daar geraden wordt troebele mengsels niet meer te gebruiken: evenmin kon ik bemerken, dat de werking van het middel, doordat het in oplossing werd bewaard, verzwakte; de door mij het laatst geïnjiciëerde patient (geval XII) vertoonde nog eene temperatuursverhooging tot $\pm$ 40° C na de injectie.

De eerste injectie was, op eene enkele uitzondering na (geval II), eene van $^1/_2$ mgr., daar mij bleek, dat hiermede slechts eene aanduiding van reactie werd verkregen in die gevallen (geval II, V, VI), waar die reactie dan bij 1 mgr. duidelijk op den voorgrond trad.

Als plaats der injectie werd, wanneer ten minste niet het tegendeel wordt vermeld, gekozen het onderhuidsche celweefsel gelegen tusschen den binnenrand van de scapula en de wervelkolom of dat tusschen den onderrand der costae en de crista ossis ileï; eerst werd nauwkeurig met alcohol en aether gewasschen, vervolgens de naald in de opgenomen huidplooi ingestoken en de injectie gemaakt, daarna de plek gemasseerd om eene spoedige resorptie van het tuberculinum in de hand te werken; ten slotte werd een stukje salicylkleefpleister gelegd op het wondje door den prik der naald veroorzaakt.

Dat de temperaturen zoowel voor als na de injecties nauwkeurig zoowel overdag als 's nachts werden opgenomen, behoeft geen betoog; tenzij het tegendeel wordt vermeld, wordt met temperatuur okseltemperatuur bedoeld.

De patienten, die met het tuberculinum werden geïnjiciëerd, waren òf niet verdacht van tuberculose (zij konden dan hebben zoogenaamde latente tuberculosis) òf hadden in hun anamnesis of status praesens 't een of ander, dat het vermoeden

op tuberculosis wettigde. Evident tuberculeuse individuën werden niet geïnjiciëerd; immers waar de klinische diagnostiek de diagnosis mogelijk maakt, behoeft men niet meer de toevlucht te nemen tot eene proefinjectie; het is juist in de tallooze gevallen van tuberculosis larvata en latens, waar de klinische diagnostiek ons in het duister laat, dat het tuberculinum het licht zou moeten verschaffen.

Aangezien in de litteratuur meermalen melding gemaakt wordt van het optreden eener leucocytosis bij tuberculeuse patienten, die met tuberculinum werden behandeld, raadde Professor Nolen mij aan mijne aandacht ook te wijden aan dit punt en na te gaan, of misschien na de injectie van de kleine doses, waarmede ik zou werken, ook bloedsveranderingen voorkwamen, die, constant in de eene of andere richting uitvallende, mede een aangrijpingspunt zouden kunnen vormen voor de diagnosis.

Op pag. 33 heb ik de door mij verrichte bloedonderzoekingen, ter wille van een duidelijk overzicht, in een tabel vereenigd, waarop ik nog met een enkel woord hoop terug te komen.

Het bloedonderzoek geschiedde geheel op de wijze, zooals die verleden jaar door Dr. van Emden in zijn proefschrift: „Bijdragen tot de kennis van het bloed" uitvoerig werd beschreven.

Het ligt nu in mijn plan in dit hoofdstuk eerst de door mij gedane waarnemingen mede te deelen, om vervolgens na te gaan, welke besluiten ik meen gerechtigd te zijn daaruit te trekken.

Geval I

betrof eene vrouw van 62 jaar, die reeds gedurende $1\frac{1}{2}$ jaar sukkelde met de maag: hevige maagpijnen vooral na het eten, braken ('t braaksel zag dikwijls zwart), last van het zuur, slechte eetlust enz.

Patiente was sterk vermagerd, zag er kachektisch uit. De urine bevatte geen albumen, geen saccharum.

Bloedonderzoek:

S. G. 1038.

Haemoglobinegehalte (Gowers) 38 %

Aantal chromocyten 3,170,000.
Aantal leucocyten 7,400.

Pulmones en cor normaal.

In het abdomen is iets links boven den umbilicus een harde, met de respiratie beweegbare, tumor te voelen, ongeveer ter grootte van een duivenei.

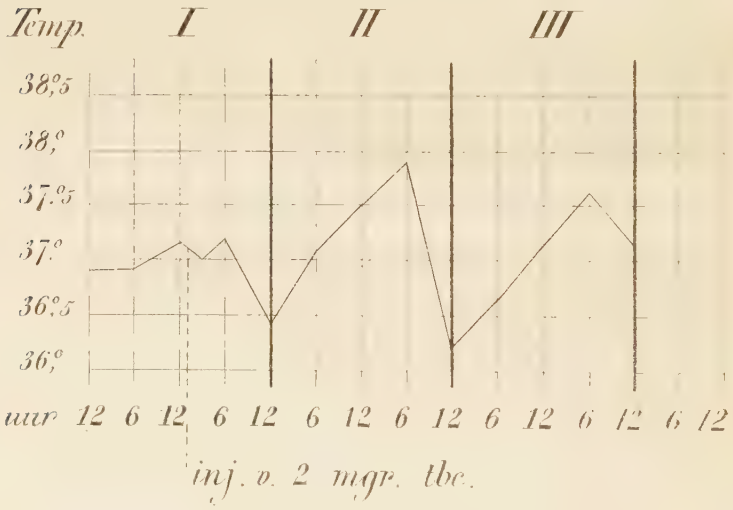
In verband met het feit, dat tijden, waarin patiente stenose verschijnselen van den kant van den pylorus vertoonde, afwisselden met tijden, waarin patiente van die symptomen weinig of geen last had, werd mede op grond der anamnesis en verderen status praesens de diagnose gesteld op: ulcereerend carcinoom van of in de nabijheid van den pylorus.

Patiente is steeds afebriel; als de hoogst waargenomen temperatuur vind ik eenmaal 's avonds te 8 uur 38° vermeld.

's Middags half 5 wordt patiente $^1/_2$ mgr. tuberculinum geïnjiciëerd: de temperatuur vertoont niet de minste stijging (hoogste temperatuur p. i. 37°,5 C.)

Negentien dagen later wordt de injectie, nu met 1 mgr., herhaald: ook nu is de hoogste, na de injectie waargenomen, temperatuur 37°,5 C.

Negen dagen later wordt 2 mgr. geïnjiciëerd; de temperatuurcurve is hieronder afgebeeld.



Hoewel de hoogst waargenomen temperatuur 37°,8 bedroeg, valt eene eigenaardige stijging der temperatuur op den dag volgende op dien der injectie niet te miskennen.

Ik besloot de injectie van 2 mgr. 8 dagen later te herhalen; de

temperatuur, die toen om de 37° C. schommelde met een maximum van 37°,2 C., steeg den dag der injectie tot 37°,4.

Vier dagen daarna injiciëerde ik 3 mgr.; de temperatuur schommelde toen eveneens om de 37° C. en wel met een maximum van 37°,3 C.; de hoogste temperatuur na de injectie was 37°,2.

Ik kan dus zeggen, dat ik na 4 van de 5 injecties met verschillende doses tuberculinum niet den minsten invloed op de temperatuur zag uitgeoefend: dat eenmaal en wel na de injectie van 2 mgr. tuberculinum eene verhooging der temperatuur met eenige tienden van een graad was waargenomen.

Eenige weken na de laatste injectie succombeerde patiente aan de gevolgen eener acute maagbloeding, die het haemoglobinegehalte van 38 % op 22 %, het aantal chromocyten van ± 3,000,000 op ± 2,000,000 bracht.

Bij de sectie werd de klinische diagnosis bevestigd gevonden; nergens werd een spoor van tuberculosis aangetroffen, ook niet in het lymphklier-apparaat.

Geval II

betrof een vrouw van 23 jaar; patiente kwam op de polikliniek met klachten over bloedopgeven; zij was zeer nerveus en 't was niet mogelijk uit te maken, in welke richting de vragen ook werden gesteld, of bloedbraken, dan wel bloedhoesten werd bedoeld. Hare ouders waren gezond, doch twee harer zusters waren aan phthisis overleden, zooals zij ons mededeelde, en 't bleek al spoedig, dat hare vrees was, dat het bloed-opgeven met een begin van tering bij haar zelf in verband stond. Het onderzoek van maag en longen bracht ons met de diagnosis niet verder.

Korten tijd daarna werd zij op de kliniek opgenomen, nadat zij den dag te voren in haar dienst een nu niet dubieuse maagbloeding had gehad: 't bleek toen ook bij het navragen der huisgenooten, dat zij vroeger wel met de maag had gesukkeld en dat zij verder „veel last van haar zenuwen" had. De typische pijn bij druk in epigastrio bestond nu en het meisje werd ter wille van een ulcusknur opgenomen.

Bij het nauwkeurig onderzoek der pulmones bleek, dat hoewel duidelijke percussieverschillen in de toppen niet konden worden waargenomen, ik toch meende een verschil ten nadeele van den rechtertop (toon aldaar kort en hoog) te moeten constateeren. (Ik verzocht Dr. v. Emden de patiente ook eens te onderzoeken, die hetzelfde vond. Prof. Nolen, toen niet in de stad, was later in de gelegenheid patiente nog eens nauwkeurig op te nemen; het genoemde percussieverschil in de toppen kon door hem toen niet worden geconstateerd.) Het ademgeluid was aldaar iets verzwakt en een zacht, langgerekt expirium was hoorbaar.

De urine bevatte geen albumen, geen glycosis.

De samenstelling van het bloed, onderzocht vrij kort nadat patiente was opgenomen, was merkwaardigerwijze als volgt:

S. G. 1063.

Hgl. 115.

Aantal chromocyten 5.000,000.

Aantal leucocyten 5000.

Aan het werkelijk bestaan hebben eener maagbloeding meen ik daarom niet te kunnen twijfelen, omdat

1°. het uitgebraakte bloed mij de laatste maal werd vertoond (ongeveer een halve wijnflesch vol donkerrood, niet schuimend bloed)

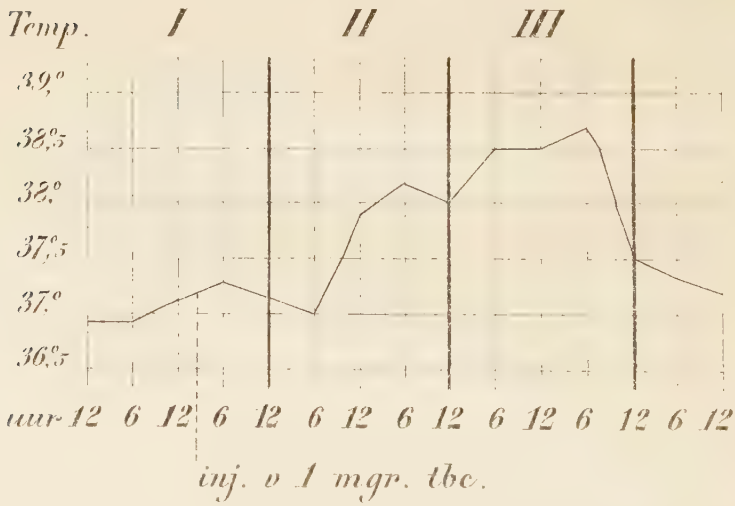
2°. ik bedrog meen te moeten uitsluiten, daar het mij later is mogen gelukken in het braaksel van patiente bloed aan te toonen.

Het bloedonderzoek werd ± 10 keer door mij herhaald en leverde steeds ongeveer gelijkluidende uitkomsten. De temperatuur wisselde van 36°,5—37°,5 C.

De eerste maal, dat patiente werd geïnjiciëerd, geschiedde dit met $^3/_{10}$ mgr. tuberculinum; de temperatuurcurve onderging niet de minste verandering.

Drie dagen later kreeg zij eene injectie van $^1/_2$ mgr. en was de hoogste temperatuur p. i. 37°,7.

Weer drie dagen later injiciëerde ik patiente 1 mgr. tuberculinum.



Wij vinden dus hier, dat den dag na de injectie de temperatuur voor den middag steeg tot ± 38° C, om den volgenden morgen nog

meer te stijgen en dien middag te 3 uur haar maximum te bereiken n.l. 38°,6; van toen af ging zij vrij plotseling naar beneden.

Eenige verandering in de pulmones of ergens anders in corpore werd ondanks herhaald onderzoek tijdens de temperatuursverhooging niet gevonden, met name ook niet in den apex dexter.

De laatste dagen van haar verblijf febriciteerde patiente eenige dagen ten, gevolge van eene intestinaalaandoening; in de pulmones ook toen geen verandering.

Patiente, die als genezen ontslagen werd, kwam eenige maanden later in de kliniek terug met klachten, die wezen op recidiveerend ulcus ventriculi; het was toen, dat Prof. Nolen in de gelegenheid was haar te onderzoeken.

Het door mij verrichte bloedonderzoek leerde nu, dat het haemoglobinegehalte bedroeg 73 %.

Patiente bleef toen weder een kleine twee maanden in de kliniek met bedrust en passend diëet als therapie en febriciteerde nooit. Eén KG. in gewicht toegenomen verliet zij, hoewel nog niet geheel hersteld, op haar eigen verlangen de kliniek.

Geval III

betrof eene vrouw van 28 jaar, die met verschillende klachten, die op anaemia wezen, werd opgenomen. Goed gevoed individu zonder hereditaire momenten, steeds afebriel, behalve twee dagen (angina follicularis), nergens eenige afwijking, die het vermoeden op tuberculosis wekte.

De urine bevatte geen albumen, geen saccharum.

Het bloedonderzoek leerde het volgende:

Hgl. 50 %.
Aantal chromocyten 3,800,000.
Aantal leucocyten 5000.

Patient werd behandeld met ferrum en passend diëet en na eenigen tijd leerde het bloedonderzoek mij:

Hgl. 70 %.
Aantal chromocyten 4,580,000.
Aantal leucocyten 5000.

Patiente, door verschillende omstandigheden eerst toen geïnjiciëerd met $^1/_2$ mgr. tuberculinum, vertoonde ook daarna niet de minste temperatuursstijging.

Geval IV

betrof een meisje van 17 jaar, dat zich met tallooze klachten, die in verband met de bleeke mucosae, gemakkelijk als anaemische konden worden herkend, op de kliniek vervoegde.

Bij het onderzoek echter bleek, dat tevens een pleuritis exsudativa dextra (helder sereus exsudaat) van geringe uitbreiding bestond. Patiente herinnerde zich alleen bij eenig navragen, pijn te hebben gevoeld in de rechterzij bij diepe inspiratie; koorts had ze volgens hare aangifte niet gehad en ook nu niet. Van een dergelijk ernstig lijden was dan ook niets vermoed.

In de pulmones werd verder geene afwijking gevonden. Goed ontwikkelde panniculus adiposus, geen hereditaire momenten voor tuberculose.

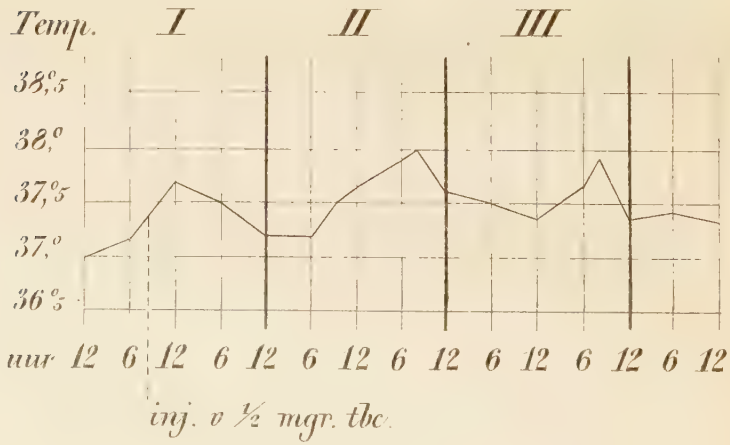
In de urine geen albumen, geen saccharum.

loedonderzoek:

S. G. 1036
Hgl. 31%
aantal chromocyten 2.900,000
aantal leucocyten 8000.

Bij het slepend ontstaan der aandoening mocht in verband met den hoogen graad van anaemie, waaraan het meisje lijdende was, wel aan tuberculosis als oorzaak van de pleuritis worden gedacht.

De temperatuur, die des avonds van de opneming te 8 uur 37°,9 bedroeg, was de volgende dagen als maximum eenmaal 37°,7. Nu werd patiente $^1/_2$ mgr. tuberculinum geïnjiciëerd; de temperatuurcurve vindt men hieronder:



De temperatuur vertoonde dus de beide dagen na de injectie eene zeer lichte schommeling met maximum van 37°,9 op beide dagen.

Negen dagen na de injectie wordt door punctie 100 cM³ vocht ontlast; de punctie ging met moeielijkheden gepaard en daar het exsudaat gering was, hoopte men resorptie van de rest te verkrijgen.

Zeven dagen na de punctie begint patiente te febriciteeren en doet dit gedurende een tweetal weken met remitteerend type; geen koude rillingen; algemeen bevinden weinig of niet gestoord; het exsudaat nam sterk toe; eene behandeling met salicyl. natr. werd ingesteld; de koorts en het exsudaat verminderden en na nog ruim een maand verblijf op de kliniek kon patient haar verlaten; eene lichte retractie der rechter benedenkwab had zich ontwikkeld (mindere uitzetting en bewegelijkheid van den thorax op die plaats, aldaar minder luide percussietoon en zwak ademgeluid).

Het bloedonderzoek (patiente was den laatsten tijd met ferrum behandeld) leerde, dat het haemoglobinegehalte nu 60 % bedroeg.

Temperatuursverhooging had patient gedurende de laatste maand d. i. na de exacerbatie der pleuritis niet meer vertoond. Ze was 4 KG. in gewicht toegenomen.

Geval V

betreft een meisje van 20 jaar, dat onze hulp kwam inroepen voor maagklachten, waarmede ze reeds lang sukkelde. Het bleek bij het objectief onderzoek, dat deze afhankelijk moesten gesteld worden van eene gastroptosis; tevens vonden wij in de linker mamma twee nootgroote tumoren, die mij den indruk maakten van fibro-adenomata.

In de urine geen albumen, geen saccharum.

Bloedonderzoek:

S. G. 1053.

Hgl. 108 %.

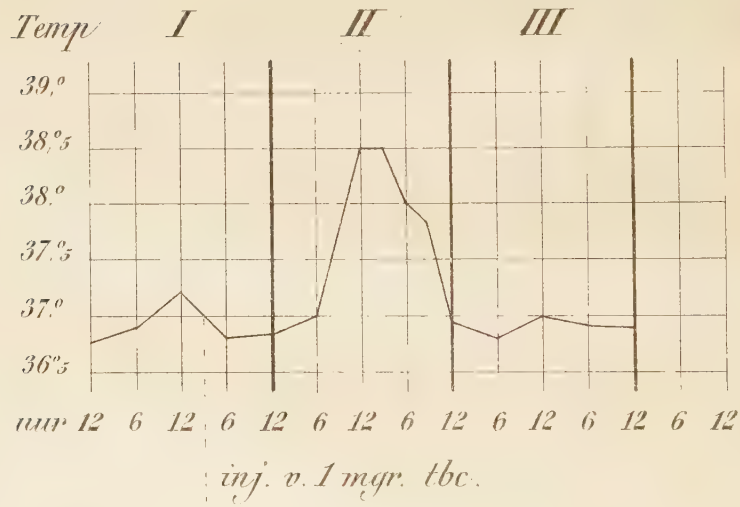
Aantal chromocyten 4,800,000.

Aantal leucocyten 8000.

Noch in de anamnesis, noch in den status praesens was verder iets, dat het vermoeden op tuberculosis wakker riep.

Patiente werd eerst met ½ mgr. tuberculinum geïnjiciëerd en, daar het mij toescheen, dat een spoor van reactie niet viel te miskennen, de injectie nog eens herhaald, nu met 1 mgr.

De beide temperatuurcurven volgen hier:



Wanneer we deze twee curven vergelijken, zien we daartusschen eene duidelijke overeenkomst; de tweede is eenvoudig eene versterking van de eerste; in beide zien we de stijging der temperatuur op den dag volgende op dien der injectie.

Noch de eene noch de andere maal was er bij objectief onderzoek

iets abnormaals te vinden in de pulmones, de voor het onderzoek toegankelijke lymphklieren, enz. Patiente, die niet eens het bed, slechts de kamer hield, voelde zich eenvoudig wat minder aangenaam, anders niet.

De volgende dagen was zij evenals te voren geheel afebriel en zij verliet, zeer tevreden met den haar verstrekten buikband, de kliniek.

Geval VI

betrof een vrouw van 35 jaar, die sinds ongeveer 6 jaren lijdende was aan rheumatismus articulorum subacuta, ontwikkeld uit een acuut gewrichtsrheumatismus, dat, aan de knie begonnen, op de schouders, de elleboogen, de verschillende handgewrichten, de voetgewrichten, de andere knie overging. Toen patiente bij ons kwam waren aan meerdere gewrichten duidelijke afwijkingen zichtbaar: de gewrichten waren gezwollen, pijnlijk, zoowel spontaan als bij druk, voelden echter niet bepaald warm aan, zagen evenmin rood.

Aan het oor waren geen afwijkingen, evenmin in de pulmones; nergens iets wat tuberculosis kon doen vermoeden.

Het bloedonderzoek leerde:

S.G. 1055

Hgl. 85%

Aantal chromocyten 3,800,000

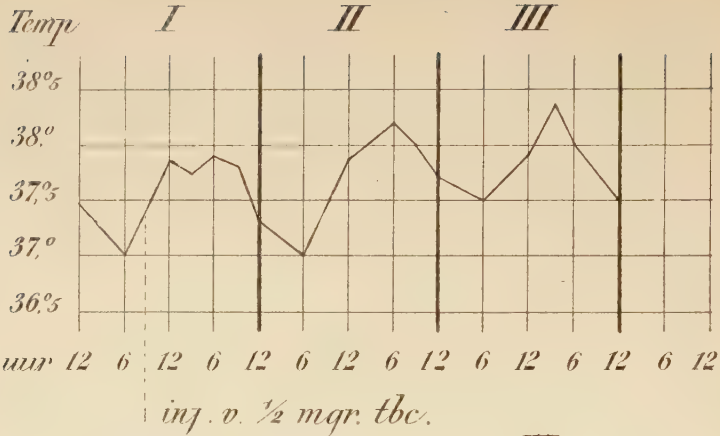
Aantal leucocyten 9000.

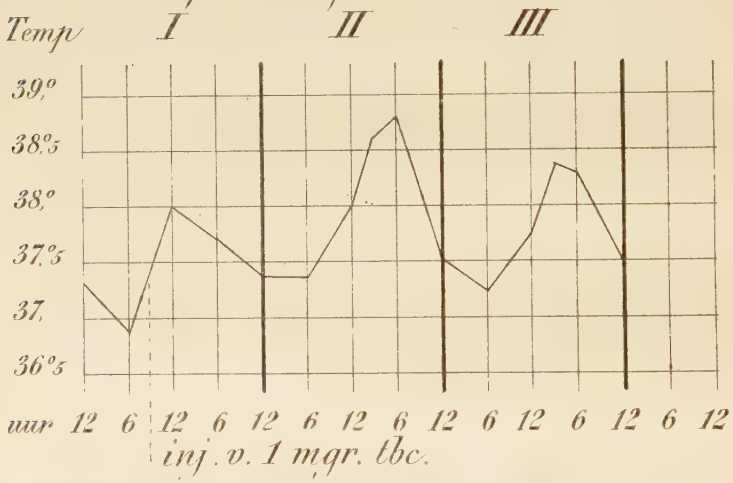
Den eersten tijd van haar verblijf in de kliniek was patiente afebriel (hoogste temperatuur 37°,6); nadat zij echter eenige weeken bij ons had vertoefd, waren lichte temperatuursschommelingen tot 38° C waar te nemen. Eene behandeling met salicyl. natr. was niet ingesteld.

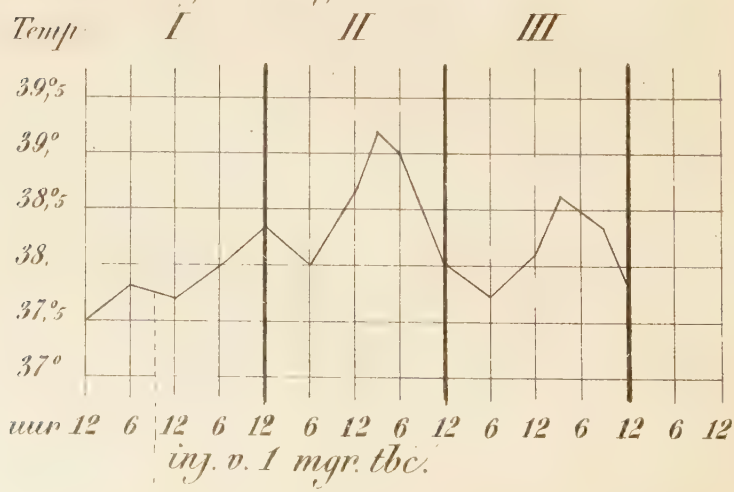
Patiente werd $^1/_2$ mgr. tuberculinum geinjiciëerd. De temperatuurcurve volgt hieronder en daaruit blijkt, dat eene stijging der temperatuur op de dagen, volgende op dien der injectie, niet te miskennen valt.

Vier dagen later (het maximum der temperatuur de dagen te voren was 38° C geweest,) kreeg patiente eene injectie van 1 mgr. Ook nu vinden we in de temperatuurcurve dezelfde golving, maar iets duidelijker uitgedrukt.

Negen dagen later herhaalde ik de injectie van 1 mgr.: de hoogste temperatuur was tusschen deze en de vorige injectie 37°,9 geweest.


Temp
I
II
III
38°5
38.°
37,°5
37.°
36,°5
uur 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12
inj. v. ½ mgr. tbc.


Temp
I
II
III
39.°
38°5
38.°
37°5
37.
36°5
uur 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12
inj. v. 1 mgr. tbc.


Temp
I
II
III
39°5
39.°
38°5
38.
37°5
37°
uur 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12 6 12
inj. v. 1 mgr. tbc.

Hoogst merkwaardig is de overeenkomst tusschen de drie bovenstaande curven; de verheffingen in de eerste curve aangeduid, vinden we, sterker uitgedrukt, in de twee volgende terug.

Na de tweede injectie met 1 mgr. voelde patiente zich op dag II onlekker, had hoofdpijn, was rillerig; 's nachts (van II op III) sliep zij nog al goed; klaagde in den loop van dag III over een ietwat grooter pijnlijkheid in de beenen (wat ze wel meer deed); er was echter niets abnormaals aan te zien. Op dag IV voelde zij zich weer normaal.

Gedurende de temperatuursverhoogingen en evenmin daarna was iets te constateeren, wat aan tuberculosis kon doen denken, de gewrichten waren evenmin gezwollen of pijnlijk meer; op de plaats der injectie was alles normaal.

Patiente bleef nog geruimen tijd onder onze observatie; onder een energiek en langdurig gebruik van salicyl. natr. verbeterde ten slotte haar toestand belangrijk.

Geval VII

betrof een meisje van 21 jaar, dat voor erythema nodosum in de kliniek was opgenomen. Behalve dit duidelijke erythema vertoonde patiente geen afwijkingen.

De urine bevatte geen albumen, geen glycose.

Het bloedonderzoek leerde:

S. G. 1057.

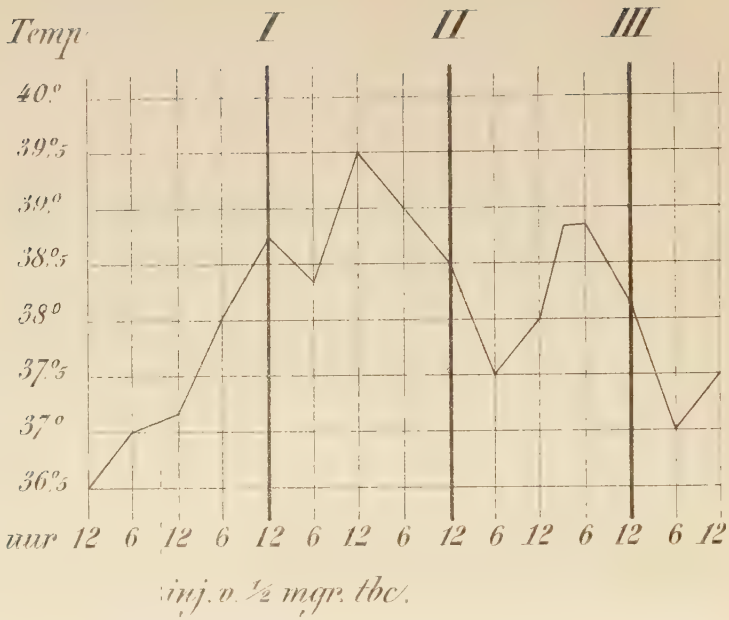
Hgl. 110.

Aantal chromocyten 4,350,000.

Aantal leucocyten 17,000.

Opvallend was de bestaande leucocytosis, die ik bij een volgend onderzoek, de injectie voorafgaand, bevestigd vond; het aantal leucocyten bedroeg toen 21,000. De injectie geschiedde ditmaal met $^1/_2$ mgr. in de tela subcutanea boven den musculus extensor cruris quadriceps sinister.

Patiente, die al gedurende eenige dagen vóór de injectie afebriel was, vertoonde volgende temperatuurcurve:



eene niet-onbelangrijke stijging der temperatuur derhalve.

Op den dag der injectie (dag I) klaagde patiente over pijn aan het been; bij onderzoek bleek, dat zich niet op de plaats, waar de naald was ingestoken, maar van uit de plaats, tot waar de naald was doorgedrongen en de inhoud van de spuit dus was ontlast, zich een verharding ter grootte van een rijksdaalder uitstrekte, duidelijk voelbaar, pijnlijk bij druk en eenigszins rood gekleurd.

Het bloedonderzoek nog 's avonds verricht, leerde, dat het aantal leucocyten nu 25,600 bedroeg.

Des nachts (van I op II) sliep patiente onrustig, had hoofdpijn, die echter op den morgen van dag II geheel was verdwenen; de zwelling was toegenomen, nog duidelijker rood en zeer pijnlijk bij aanraking; de plek voelde zeer warm aan; de glandulae inguinales sinistrae waren licht gezwollen en eveneens een weinig pijnlijk bij druk.

Het been werd hoog gelegd en een ijsblaas geappliceerd.

In den avond van dag II voelde patiente zich veel beter, de zwelling en pijnlijkheid waren niet toegenomen; het aantal leucocyten op den morgen van dag II bedroeg 19,400.

In den morgen van dag III was dit gedaald tot 10,500; patiente voelde zich vrij goed; als ze stil lag, deed het been geen pijn meer; objectief echter status idem. Des avonds klaagde patiente bij een temperatuur van 38°,7 weer over algemeen onwelzijn, hoofdpijn, enz.

Op dag IV was zij alleen nog wat onlekker (hoogste temperatuur 37°,8) en maakte het den indruk of de lymphklieren wat kleiner werden; het infiltraat status idem.

Den vijfden dag was patiente subjectief geheel hersteld; de lymphklieren waren duidelijk kleiner geworden; de geinfiltreerde plek voelde minder hard aan en was veel minder pijnlijk bij druk.

Den zesden dag waren de lymphklieren geheel tot den norm teruggekeerd (geen verschil meer met de andere zijde). Langzamerhand werd het infiltraat geringer, verdween de roodheid, ging de pijnlijkheid bij aanraking weg; ongeveer veertien dagen na de injectie was er alleen nog maar eene geringe verkleuring der huid waar te nemen, die licht schilferde. Nooit kon ik gedurende het ziekteverloop eenig teeken, welk ook, vinden, dat wees op tuberculosis. Patient verliet, geheel hersteld, de kliniek.

Geval VIII

is zeker, vooral in verband met geval VII, niet minder van belang. Het betrof eene flinke boerendeern van 18 jaar, die met klachten over pijnlijkheid in de linker buikhelft tot ons kwam en in de anamnesis verschillende verschijnselen aanbood, welke op hysterie wezen. Daar zij voornamelijk ook klaagde over een opgezetten, dikken buik en wij dezen bij het voorloopige onderzoek ook konden constateeren, werd zij ter verdere observatie in de kliniek opgenomen.

Weldra bleek, dat de opgezetheid van den buik aan meteorismus moest worden geweten, en dat de pijnlijkheid van den buik afhankelijk was van heftige obstipatie. Eene rationeele therapie deed dan ook al hare klachten verdwijnen, zoodat patiente geheel hersteld het ziekenhuis kon verlaten.

Bij haar hadden we geene afwijkingen kunnen vinden, die op tuberculosis wezen, evenmin iets in de anamnesis erueeren, dat het vermoeden op tuberculosis kon doen ontstaan.

De urine bevatte geen albumen, geen saccharum.

Het bloedonderzoek leerde:

S.G. 1064

Hgl. 105%.

aantal chromocyten 4,200,000.

aantal leucocyten 9000.

Patiente vertoonde nooit eenige temperatuursverhooging.

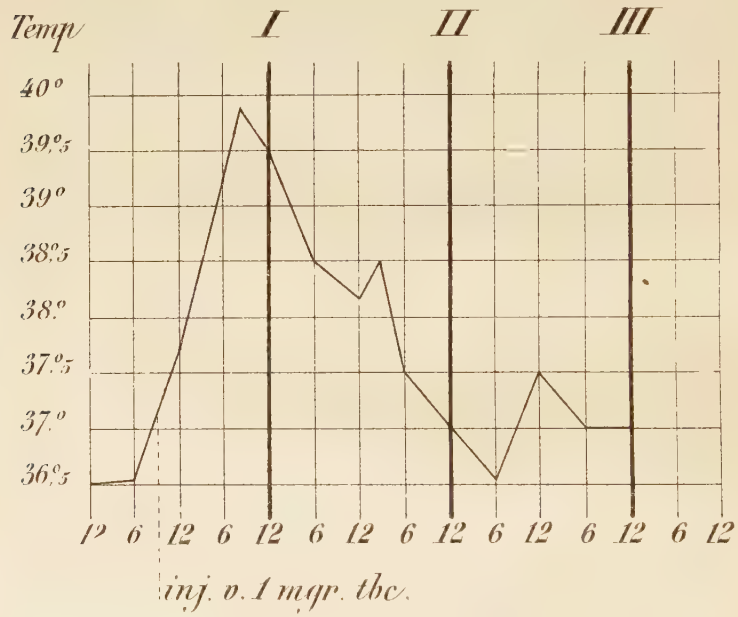
Haar werd $^1/_2$ mgr. tuberculinum geinjiciëerd, waarop geen spoor van verandering in de temperatuurcurve volgde.

Twee dagen later werd nu 1 mgr. tuberculinum geinjiciëerd: ook ditmaal, en hier vestig ik den nadruk op, werd geene verhooging van temperatuur waargenomen, tenzij men eene temperatuur van

37°,7 6 uur na de injectie als zoodanig wil aanzien (vóór de injecties was als hoogste temperatuur een paar maal 37°,6 waargenomen).

Ruim een week later (patiente was steeds afebriel; als hoogste temperatuur zie ik in deze week eenmaal 37°,8 om 3 uur 's middags aangegeven) werd voor de tweede maal 1 mgr. tuberculinum geïnjiciëerd en wel omdat de tweede injectie wat snel op de eerste was gevolgd en de litteratuur leert, dat eene reactie dan soms uitblijft, hoewel we later zullen zien, dat twee dagen tusschenruimte door bevoegde beoordeelaars voor voldoende worden gehouden.

Het effect van de tweede injectie met 1 mgr. ziet men in onderstaande curve.



De injectie geschiedde ditmaal, evenals de andere, tusschen scapula en vertebrae.

Des avonds te 6 uur voelde patiente zich onwel, was moe, had hoofdpijn en eene geringe pijnlijkheid op de plaats der injectie; daar ik eerst 's avonds te 10 uur bij haar kon komen, wilde ik, daar zij toen sliep, niet meer een onderzoek in loco instellen noch ook bloedonderzoek verrichten.

Den morgen van dag II was het aantal leucocyten 6400; patiente had vrij goed geslapen, doch klaagde nog over hoofdpijn; aan den rug naast de plaats, waar de naald was ingestoken, (dus even als in geval

VII dáár, waar de vloeistof, uit de naald komende, het celweefsel uit elkander had gedrongen) bevond zich een eenigszins roode, ietwat warm aanvoelende, plek ter grootte van twee rijksdaalders, die spontaan zeer weinig, bij druk luttel pijn deed.

Therapie: bedrust, locale applicatie van ijs.

Aan den avond van dag II voelt patiente zich nog ietwat onwel; de infiltratie is wat in grootte toegenomen en schijnt pijnlijker te zijn.

In den nacht van II op III sliep patiente goed; nog slechts eene geringe opzetting is te bespeuren; spontane pijnlijkheid verdwenen; geringe pijn bij druk nog aanwezig; des avonds voelt patiente zich subjectief wel; de opzetting is zoo goed als verdwenen; de pijn bij druk wordt niet meer geaccuseerd.

Gedurende de koortsperiode was evenmin als daarvóór en daarna één symptoom waar te nemen, dat op tuberculosis wees.

Geval IX.

Kort kunnen we zijn in ons verslag van deze patiente. Het betrof eene vrouw van 40 jaar, die met een nephritis chronica, gecompliceerd met pericarditis, in de kliniek werd binnengebracht en bij wie de prognosis infaust moest worden gesteld.

De temperatuur van patiente, die afebriel was, ondervond door de injecties met tuberculinum, eene van $^1/_2$ mgr. en eene van 1 mgr., die met een tusschenruimte van vier dagen werden gemaakt, niet de minste verandering.

De sectie bevestigde later de diagnosis, ook in zooverre, dat van tuberculosis in dit cadaver niets was te bemerken.

Geval X

betrof eene vrouw van 67 jaar, die in de kliniek werd opgenomen, omdat ze reeds sedert een jaar sukkelende was; ze had niet veel eetlust, voelde zich slap, zou in den laatsten tijd veel vermagerd zijn, maar had overigens geen klachten, die ons nader brachten tot de diagnosis. Het objectief onderzoek echter leerde, dat een groote tumor hepatis bestond (carcinoma), die tot den umbilicus reikte.

Wat de longen betreft, vind ik in den status vermeld, dat overal luide longtoon bij percussie werd gevonden, maar dat tevens overal het ademgeluid zwak vesiculair was met vochtige rhonchi.

De urine bevatte een spoor albumen, geen saccharum.

Het bloedonderzoek leerde:

Hgl. 59 %.

Aantal chromocyten 3,685000.

Aantal leucocyten 13000.

Voor tuberculosis was geen gegeven, noch in de anamnesis, noch in den status praesens; patiente had zeven kinderen en twee miskramen

gehad; drie kinderen waren jong gestorven, de vier overige goed gezond.

Patiente, die afebriel was (hoogste temperatuur 37°,7 C), werd met $^1/_2$ mgr. tuberculinum geinjiciëerd, hetgeen niet den minsten invloed uitoefende op den temperatuursgang.

Eenige dagen later werd de injectie herhaald, nu met 1 mgr. tuberculinum; de hoogste temperatuur, die patiente in het tijdsverloop tusschen de twee injecties in had vertoond, was 37°,8 C. geweest. De temperatuur steeg nu den dag der injectie, die te $9^1/_4$ uur 's morgens geschiedde, des avonds te 6 uur tot 38°,1 C. om vervolgens weer geleidelijk tot den norm terug te keeren.

Er was dus eene lichte temperatuurs-verheffing op den dag zelf der injectie waartenemen.

En wat bleek nu bij de autopsie?

Ik laat hier een gedeelte van het sectieverslag volgen:

„Longen collabeeren matig; linkerlong geadhaereerd, rechterlong een weinig; beide toppen geadhaereerd.

Linkerlong: . . . . . in de long kleine knobbeltjes, die liggen zoowel langs de pleura als in het longparenchym, en op de snede promineeren.

Rechterlong:

Bovenkwab: de top is hard, vertoont een donkere kleur, is weinig of niet luchthoudend; in den top zit een kleine kaashaard; daaronder is de long mooi luchthoudend en zijn kleine knobbeltjes te vinden.

Middenkwab: ook eenige knobbeltjes.

Onderkwab: luchthoudend; top met kleine knobbeltjes.

In de linkerlong was het bronchiaalslijmvlies niet, in de rechter- een weinig of niet geinjiciëerd.

Microscopisch bleken de knobbeltjes te zijn:
tuberkels met reuzencellen en centrale verkazing; 't proces vertoont weinig reactie in de buurt; vlak naast de tuberkels liggen alveolen zonder afwijkingen, de tuberculeuse plekken vertoonen veel fibrillair bindweefsel".

Op mijn verzoek had prof. Siegenbeek van Heukelom de welwillendheid de microscopische praeparaten ook te zien en verklaarde hij, dat het proces een oude tuberculosis was, grootendeels òf in genezing overgegaan òf tot rust gekomen.

„Buikholte:

Serosa van de dunne darmen op sommige plaatsen met knobbeltjes bezet: zoo ook van het colon transversum en van het rectum: eveneens het mesenterium van den processus vermicularis. In den darm is één circulaire darmzweer; op de serosa zitten aldaar ook knobbeltjes".

Miscroscopisch konden in de darmzweer tuberkels met reuzencellen worden aangetoond; de knobbeltjes onder de serosa bleken evenwel geen tuberkels, maar carcinoma-knobbels te zijn.

Terloops zij hier nog opgemerkt, dat de autopsie de klinisch gestelde diagnosis: carcinoma ventriculi cum metastase hepatis, had bevestigd.

Waarom ik dit sectieverslag hier zoo uitvoerig mededeel zal later blijken, wanneer ik in Hoofdstuk IIc nog op dit geval terug kom.

Geval XI

betrof een meisje van 18 jaar, dat sedert lang sukkelde met hoofdpijn, duizeligheid, hartkloppingen en spoedig moezijn. Hereditaire momenten voor tuberculosis niet aanwezig; panniculus adiposus goed ontwikkeld.

Nergens eenige afwijking, die tuberculosis doet vermoeden.

Anaemische geruischen aan de ostia.

De urine bevat geen albumen, geen saccharum.

't Bloedonderzoek leerde:

S. G. 1042.

Hgl 40 %.

Aantal chromocyten 4,040,000.

Patiente werd behandeld met rust en ferrum en na eenigen tijd was het bloed als volgt veranderd:

S. G. 1052.

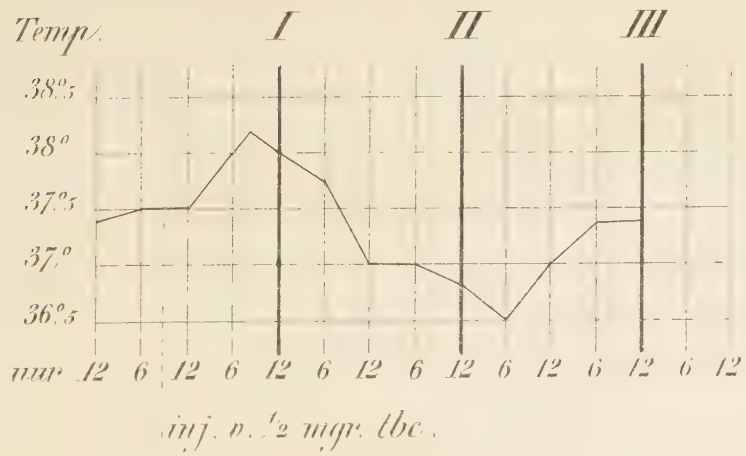
Hgl 90 %.

Aantal chromocyten 5,100.000.

Aantal leucocyten 7100.

Patiente febriciteerde niet, behalve eenige dagen vóór de injectie: toen bleek de temperatuur wel eens 37°,8 te bereiken, terwijl zij tevens last had van hoesten.

Haar werd $^1/_2$ mgr. tuberculinum geïnjiciëerd, de temperatuurcurve verhield zich als volgt:



De temperatuur steeg dus den dag der injectie tot 38°,2 C.; niet de minste verandering kon bij objectief onderzoek worden geconstateerd en het hoesten werd evenmin erger.

Kort daarna verliet patiente de kliniek.

Eenige maanden later echter keerde zij terug, niet alleen met dezelfde anaemische klachten als bij de vorige opname, maar tevens met die van hoesten.

Het objectief onderzoek leerde nu, dat hoewel nergens eenig percutorisch verschil op den thorax was te vinden, overal aan het einde van het inspirium een fluitende rhonchus te hooren was.

Het bloedonderzoek had tot resultaat:

Hgl. 74%

Aantal chromocyten 4,300,000.

Het gewicht van patiente was intusschen toegenomen.

De temperaturen werden uiterst nauwkeurig opgenomen en daarbij bleek patiente geheel afebriel; eenmaal was de temperatuur, in den anus 37°,9 en dat des middags, nadat hevige emoties waren voorafgegaan.

Nadat patiente eenigen tijd behandeld was, kon zij, zoowel hersteld van hare anaemie als van het hoesten, de kliniek verlaten.

Het objectief onderzoek, door prof. Nolen verricht, leerde:

„overal in pulmonibus zuiver vesiculair ademen zonder rhonchi. Cordofheid klein, verdwijnt geheel bij diepe inspiratie; de cortonen nu volkomen zuiver."

Patiente was gedurende haar verblijf nog eenige K.G. aan gewicht toegenomen.

Geval XII

betrof een vrouw van 25 jaar, die, nadat zij eenigen tijd onder poliklinische behandeling was geweest voor chronische diarrhee, ten slotte op de kliniek ter nadere observatie werd opgenomen. Deze diarrhee zou reeds $3^1/_2$ jaar bestaan en in dat tijdsverloop alleen zijn weggebleven gedurende eenige weken, dat ze bedrust had gehouden. Patiente zou vermagerd zijn, zag bleek, hoestte een weinig en gaf daarbij witte sputa op; zij zou ook 's nachts zweeten.

Hare beide ouders waren aan tuberculosis overleden, terwijl een broer en eene zuster ook niet gezond waren.

Aan den hals zijn kleine lymphomen te voelen en aan de linkerzijde tusschen den musc. sterno-cleido-mastoïdeus en den angulus mandibulae is een litteeken van „doorgebroken klieren". De thorax is eenigszins vervormd: de linkerzijde meer gewelfd dan de rechter; duidelijke percutorische verschillen waren niet waarneembaar. Het

ademgeluid was overal zwak vesiculair, in de rechter zijvlakte waren fijne inspiratorische rhonchi te hooren.

Hysterische stigmata aanwezig.

De urine bevatte geen albumen, geen saccharum.

Het bloedonderzoek leerde:

S. G. 1061.

Hgl. 101 %.

Aantal chromocyten 4,163000.

Aantal leucocyten 8000.

't Zou mij te ver voeren dit ziektegeval hier verder uitvoerig te bespreken; ik wil alleen zeggen, dat het mij spoedig voorkwam, dat ik hier met eene hysterica te maken had, maar dat de moeielijkheid mijns inziens hierin was gelegen de tuberculosis uit te sluiten en, voor het geval ik haar aannam, in hoeverre hare klachten dan daarvan zouden afhangen.

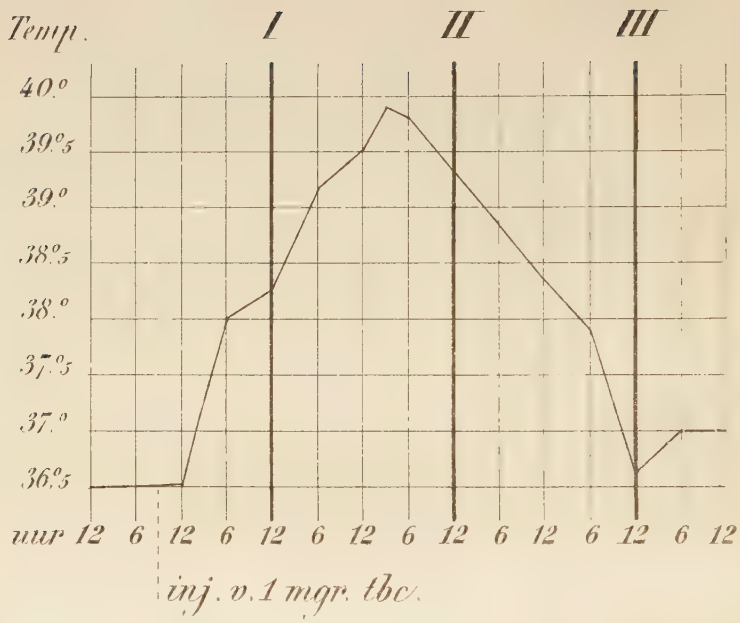
De sputa werden meermalen op tuberkelbacillen onderzocht, deze echter nooit gevonden. Tot mijn spijt moet ik meedeelen, dat, daar de gedachte aan tuberculosis intestinorum wegens de symptomen, die patiente aanbood, al heel gauw op zij werd gezet, de faeces niet op tuberkelbacillen werden onderzocht. Dat hier eene tuberculosis van den darm niet de oorzaak was der diarrhee, blijkt uit het feit, dat patiente van het oogenblik af, dat zij als het ware cellulair werd gehouden, zeer regelmatig en goed defaeceerde. Of we hier aan opzettelijk bedrog hadden te denken (innemen van cascara of andere middelen), moet ik in het midden laten; zeker is het, dat zij gedurende een volle week (al den tijd, dat ze afgezonderd was) 1 à 2 maal in de 24 uur zeer normale ontlasting had en dan ook toen als genezen werd ontslagen. Het lichaamsgewicht was van 45,2 tot 51 K.G. gestegen.

Patiente febriciteerde niet, had integendeel zeer lage temperaturen.

Na de injectie van $^1/_2$ mgr. tuberculinum vertoonde het temperatuursverloop niet de minste afwijking.

Eene injectie van gelijke dosis, vier dagen later, had geen ander resultaat.

Heel anders was het effect van de injectie van 1 mgr. tuberculinum nog zes dagen later, zooals uit de volgende curve blijkt:



Den ochtend van den dag, volgend op dien der injectie, dus van dag II, klaagt patient over pijn onder de kaak aan weerskanten; objectief is in den driehoek, gevormd door kaakboog en m. biventer, niets te constateeren.

Des avonds is de klacht heviger; aan den achtersten hoek van den genoemden driehoek is nu beiderzijds een, dus binnen den kaakboog gelegen, kleine, gezwollen lymphklier te voelen, die spontaan, zoowel als bij druk, pijnlijk is.

Bovendien klaagt patiente over lichte gevoeligheid onder de mamma en aan den rug (plaats der injectie). Op beide plaatsen echter is niets abnormaals te constateeren.

Den geheelen dag door had patiente zich onlekker gevoeld: hoofdpijn, moe door de leden enz.

Den tweeden dag na de injectie (dag III) is patiente subjectief veel verbeterd; de lymphomen zijn nog even voelbaar en een weinig pijnlijk.

Den daarop volgenden dag is patiente weer geheel de oude; van de lymphomen is niets meer te merken.

Verder bleef patiente na de laatste injectie permanent afebriel; eenmaal werd eene temperatuur van 37°.7 waargenomen; van nachtzweet werd niets bemerkt.

Tabel der bepalingen der leucocyten.

Geval I.

Aantal leucocyten vóór de injectie: 7500.
Injectie van $^1/_2$ mgr. tbc. op dag I, 's middags te $4^1/_2$ uur.
Aantal leucocyten op dag II, 's morgens te 9 uur: 6000.
» » » » III, » » 9 » : 6900.

Aantal leucocyten vóór de injectie: 10,800.
Injectie van 1 mgr. tbc. op dag I, 's middags te $2^1/_2$ uur.
Aantal leucocyten op dag II, 's morgens te 9 uur: 10,050.

Bij de volgende injecties werd het bloedonderzoek niet herhaald.

Geval II.

Aantal leucocyten vóór de injectie: 5000.
Injectie van $^3/_{10}$ mgr. tbc. op dag I, 's morgens te 10 uur.
Aantal leucocyten op dag II, 's morgens te 9 uur: 5000.

Aantal leucocyten vóór de injectie: 7000.
Injectie van $^1/_2$ mgr. tbc. op dag I, 's middags te 2 uur.
Aantal leucocyten op dag II, 's morgens te 9 uur: 5500.

Injectie van 1 mgr. tbc. op dag I, 's middags te $3^1/_2$ uur.
Aantal leucocyten op dag II, 's morgens te 9 uur: 4500.
» » » » II, 's middags te $4^1/_2$ uur: 7100.
» » » » III, 's morgens te 9 uur: 5600.

Geval III.

Aant. leuc. vóór de inj.: 7500.
Inj. van $^1/_2$ mgr. tbc. op dag I, 's morgens te $9^1/_2$ uur.
Aant. leuc. op den dag III, 's middags te 12 uur: 7400.

Geval V.

Aant. leuc. vóór de inj. 8000.
Inj. van $^1/_2$ mgr. tbc. op dag I, 's morgens te 10 uur.
Aant. leuc. op dag II, 's morgens te 9 uur: 8400.
» » » » III, » » 9 » : 5000.

Inj. van 1 mgr. tbc. op dag I, 's middags te $4^1/_2$ uur.
Aant. leuc. op dag II, 's middags te $1^1/_2$ uur: 10,000.
» » » » III, 's morgens te 9 uur: 4000.

Geval VI.

Aant. leuc. vóór de inj.: 9000.
Inj. van $^1/_2$ mgr. tbc. op dag I, 's morgens te 10 uur.
Aant. leuc. op dag II, 's morgens te 9 uur: 7300.
» » » » III, » » 9 » : 6700.

Inj. van 1 mgr. tbc. op dag I, 's morgens te 10 uur.
Aant. leuc. op dag II, 's morgens te 9 uur: 6000.
» » » » III, » » 9 » : 5000.

Aant. leuc. vóór de inj.: 10,000.
Inj. van 1 mgr. tbc. op dag I, 's morgens te 10 uur.
Aant. leuc. op dag II, 's morgens te 9 uur: 8500.
» » » » II, 's avonds te $7^1/_2$ » : 6500.
» » » » III, 's morgens te 9 » : 6000.

Geval VII.

Aant. leuc. vóór de inj.: 17,000 later 21,000.
Inj. van $^1/_2$ mgr. tbc. op dag I, 's morgens te 9 uur.
Aant. leuc. op dag I, 's avonds te $7^1/_2$ uur: 25,600.
» » » » II, 's morgens te 9 uur: 19,400.
» » » » III, » » 9 » : 10.500.

Geval VIII.

Aant. leuc. vóór de inj.: 9000.
Inj. van 1 mgr. tbc. op dag I, 's morgens te $9^1/_2$ uur.
Dit was de tweede inj. van 1 mgr., die patiente onderging.
Aant. leuc. op dag II, 's morgens te 9 uur: 6400.

Geval IX, X, XI.

In deze gevallen werd het bloedonderzoek niet verricht.

Geval IV.

Aant. leuc. op dag I, 's morgens te 8.55 uur: 8300.
Inj. van $^1/_2$ mgr. tbc., op dag I, 's morgens te 9 uur.
Aant. leuc. op dag I, 's middags te 12.45 uur: 10,400.
» » » » II, 's morgens te 9 uur: 11,000.

Geval XII.

Aant. leuc. op dag I, 's morgens te 8.45 uur: 7800.
Inj. van $^1/_2$ mgr. tbc. op dag I, 's morgens te 9,10 uur.
Aant. leuc. op dag I, 's middags te 12.30 uur: 10.400.
» » » » II, 's morgens te 10.30 uur: 10,000.

Ter wille der volledigheid zij hier nog vermeld, dat ook het S.G., 't Hgl., 't aantal der chromocyten en dat der bloedplaatjes, door mij nagegaan, geene veranderingen ondergingen, die niet vielen binnen de fouten van de waarneming.

In geval IV en XII onderzocht ik het bloed een paar uur na de injectie en wel deed ik dit naar aanleiding van een artikel van Dr. Tschistowitsch, gepubliceerd in de Berl. klin. Woch. 1891 n°. 34, waarover later.

In sommige gevallen bepaalde ik bij herhaling der injectie het aantal leucocyten dadelijk vóór de injectie niet. nl. dán wanneer meerdere vroegere bepalingen mij reeds in kennis hadden gesteld met het gemiddeld aantal leucocyten, dat zich bij de betreffende patiente voordeed.

Ik acht mij niet gerechtigd, zelfs maar een enkele maal, van leucocytosis in de door mij geobserveerde casus te spreken; misschien moet ik eene uitzondering maken voor geval VII, waar het aantal leucocyten den avond der injectie 25,600 bedroeg; doch vóór de injectie was dit aantal al stijgende gevonden nl. van 17,000 op 21,000; in hoeverre de toeneming tot 25,600 nu afhankelijk is van de injectie met het tuberculinum, waag ik niet te beslissen.

Botkin (Deut med. Woch. 92 n°. 15) vond bij tuberculeuse patienten, die met tuberculinum werden ingespoten, eene leucocytosis, die, na de injectie opgetreden, kritisch met de daling der temperatuur eindigde. De dosis tuberculinum was echter eene van 10—15 mgr..

Grawitz (Charité-annalen XVI) constateerde bij de meeste zieken, die volgens Koch werden behandeld, eene matige toeneming van de leucocyten, maar hij vond hetzelfde ook bij koortsende en niet-koortsende Phthisici, die niet met het middel waren geinjiciëerd.

Het eenige artikel, waarin eenigszins breedvoerig en met duidelijke getallen toegelicht, de quaestie wordt behandeld, is 't reeds vermelde van Tschistowitsch, dat te meer van belang is, omdat ook hij bij zijne inspuitingen met kleine doses (1—4 mgr.) tuberculinum werkte. Op grond zijner waarne-

mingen komt Tschistowitsch tot de conclusie, dat bij tuberculeuse individuën, ook na injectie van zeer geringe doses, eene acute leucocytosis is te constateeren en wel 3 à 4 uur post injectionem.

Naar mijne bescheiden meening echter leert juist eene nauwkeurige analyse van de gevallen van Tschistowitsch, dat van een vermeerdering der leucocyten meestal absoluut niets, en maar een enkele maal eene aanduiding, is waar te nemen.

De grootste vermeerdering van het aantal leucocyten neemt hij waar na injectie van 1½ mgr. bij een patient, bij wien 11,700—12,600 leucocyten waren geteld; het aantal bedroeg toen nl. 18,800.

Na injectie van 3 mgr. was dit 13,300.

Na injectie van 4 mgr. „ „ 8800—15,300.

Bij een anderen patient (gemiddeld aantal leucocyten 10—13,000):

Na injectie van 1 mgr. 15,400.

Na injectie van 1½ mgr. 10,100.

Bij een derden patient (gemiddeld aantal 13,000):

Na injectie van 1 mgr. 16,000.

Na 2de injectie van 1 mgr. 13,500.

Bij een vierden patient (gemiddeld aantal 12,600):

Na injectie van ½ mgr. 12,300.

„ „ „ 1 mgr. 13,900.

„ „ „ 1½ mgr. 10,400.

In geval IV en XII mijner waarnemingen, die ik verrichtte op de wijze als door Tschistowitsch aangegeven, kon ook ik niets van eene vermeerdering der leucocyten eenige uren p. i. bemerken.

Dat deze quaestie der leucocytosis na inspuiting met tuberculinum eene gecompliceerde is, blijkt wel uit het referaat, dat Schimmel, leeraar aan de veeartsenijkundige school te Utrecht, geeft in het Tijdschrift voor Geneeskunde 1897 nº. 7 van het stuk van Loesch, gepubliceerd in de Archives de St.-Pétersbourg.

Loesch komt op grond zijner dierproeven o. a. tot de conclusie, dat men na tuberculine-injectie bij tuberculeuse dieren 2—4 uur later eene belangrijke vermindering van de witte bloedlichaampjes waarneemt, die bij gezonde dieren na injectie van tuberculine niet optreedt; bij gezonde dieren zou één dag na de injectie, bij tuberculeuse twee dagen daarna een zeer duidelijke leucocytosis (dus vermeerdering der leucocyten) zijn waar te nemen. Hij is van meening, dat de bloedreactie van groot nut kan zijn in die gevallen, waar de temperatuursverandering twijfel laat bestaan.

Loesch spreekt dus van eene *vermindering* van leucocyten 2—4 uur na de injectie, waar Tschistowitsch eene *vermeerdering* meent te moeten aannemen!

Uitgemaakt zal deze zaak wel niet worden, voordat de beteekenis van het woord leucocytosis duidelijker is omschreven. Wij menschen kunnen normaliter van 4000 —11,000 leucocyten pro mM^3 in ons bloed hebben; groote verschillen binnen den norm kunnen dus plaats vinden, die, gepaard aan de onnauwkeurigheid der onderzoekingsmethoden, de zaak niet weinig compliceeren.

Hieruit volgt mijns inziens, vooral in verband met de zeer onduidelijke en wisselende resultaten door Tschistowitsch verkregen, dat we in eene bloedreactie na injectie van kleine doses tuberculinum geen diagnostisch hulpmiddel moeten zoeken, terwijl deze ons misschien zou kunnen helpen, wanneer we grootere doses injiciëerden; waarom wij echter deze laatste in geen geval zouden durven aanraden, zal uit de volgende bladzijden duidelijk worden.

Wanneer we nu de beschreven gevallen de revue laten passeeren, dan kunnen we al dadelijk die uitsluiten, welke op de injectie van het tuberculinum niet met temperatuursverhooging hebben gereageerd: dat zijn dus de gevallen I, III en IX, waarbij we toch nog even opmerken, dat in geval I de temperatuur eenmaal op de injectie van 2 mgr. tuberculinum enkele tienden van een graad in de hoogte ging; in twee van die drie gevallen werd bij de autopsie geen tuberculosis

gevonden, in het derde (geval III) had ik klinisch geen enkel moment tot het aannemen van tuberculosis kunnen vinden.

Resten ons negen gevallen, waarvan ik er twee weer wil uitsluiten, namelijk die, waar op de plaats der injectie een infiltraat ontstond: dat zijn de gevallen VII en VIII.

Wanneer we ons nu afvragen tot welke conclusies de zeven overige gevallen ons leiden en bij elk dier gevallen afzonderlijk een oogenblik stil staan, dan vinden we in geval II dadelijk dit merkwaardige, dat patiente niet reageerde op $^3/_{10}$ mgr., hoogstens enkele tienden van een graad (tot 37°,7) temperatuursverhooging vertoonde bij injectie van $^1/_2$ mgr., maar na 1 mgr. eene duidelijke stijging der temperatuur te zien gaf, die echter haar maximum bereikte 48 uur post injectionem.

Passen we nu den regel van Grasset toe, is patiente dan tuberculeus? Zullen Grasset en Vedel eene temperatuursverhooging tot 37°,7 ook als reactie beschouwen? Zooals later zal blijken doen zij dit, waarschijnlijk althans, niet.

Volgens Maragliano echter is ze het wel, want na 1 mgr. is de temperatuursverhooging duidelijk

Opgelost is deze zaak derhalve niet.

In geval IV steeg de temperatuur de twee dagen volgende op de injectie van $^1/_2$ mgr. tot 37°,9; moet dit als reactie worden aangezien of niet?

Zeker is het, dat het klinisch beeld, dat patiente ons bood, sterk voor tuberculosis pleitte; moeten we nu in die verhooging der temperatuur van eenige tienden van een graad een versterking van ons vermoeden vinden?

Is de stijging der temperatuur na $^1/_2$ mgr. tuberculinum in geval V voldoende om als een positief teeken te gelden? Twijfel is zeker gerechtvaardigd, maar de verhooging na 1 mgr. is niet dubieus; volgens Maragliano hebben we hier te maken met een duidelijk geval van latente tuberculosis.

Geval VI laat ons de zaak weer van een anderen kant bekijken; we hadden hier te maken met een patiente, die

voortdurend in licht subfebrielen toestand verkeerde; de injectie van $^1/_2$ mgr. doet dien subfebrielen toestand niet onduidelijk in een febrielen overgaan en de daarna aangewende injecties van 1 mgr. roepen zelfs temperaturen van $38^0,7$ en $39^0,2$ in het leven; merkwaardig is het verschil in reactie, dat wordt waargenomen bij de twee injecties met 1 mgr..

Maakt het geheel niet den indruk alsof deze patiente, permanent licht febriciteerende onder den invloed harer ziekte, telkens door de addeering van een pyogeen agens duidelijker temperatuursverhoogingen vertoonde? Of zou ook werkelijk die temperatuursverhooging aan een latente tuberculosis moeten worden geweten?

Maar het is immers bekend, dat een gezond organismus, zooals Koch zelf zegt, onder invloed van 10 mgr. duidelijke temperatuursverhoogingen vertoont en ligt het niet voor de hand aan te nemen, dat een organismus, dat reeds hoogere temperaturen dan normaal had, onder invloed van een kleinere dosis met temperatuursverhooging reageert?

Welke van de twee vragen moet ontkennend worden beantwoord?

Moet geval X niet worden beschouwd als een glanspunt der tuberculinumdiagnostiek?

Een patiente, niet verdacht van tuberculosis, vertoonde weliswaar geene temperatuursverhooging na injectie van $^1/_2$ mgr., maar na die van 1 mgr. werd eene temperatuur van $38^0,1$ C. waargenomen en bij de autopsie bleek, dat werkelijk tuberculosis aanwezig was.

We kunnen deze patiente zeer zeker aanhalen contra Grasset en Vedel, maar moeten we haar dan beschouwen als een voorbeeld, dat vóór Maragliano's opvatting zou pleiten?

't Zij mij vergund op te merken, dat tusschen de twee injecties in nog eene temperatuur van $37^0,8$ C werd waargenomen, zoodat de geheele reactie daarin bestond, dat eene temperatuur werd geobserveerd $^3/_{10}{}^0$ hooger dan te voren was waargenomen; zullen we dan daaruit concludeeren, dat

$^3/_{10}$ graad verhooging van temperatuur „reactie" moet worden genoemd?

In geval XI staan we voor een vraag, die uiterst moeielijk te beantwoorden is; vóór de injectie nog vertoonde patiente ons 38° C. temperatuur; na de injectie was de hoogste temperatuur 38°,2; zou dit zonder de injectie ook aldus geweest zijn? Kunnen we bij deze patiente tuberculosis uitsluiten? Aannemen zeker niet, maar uitsluiten mijns inziens evenmin; eene zoo hardnekkig recidiveerende chlorosis met eene zoo eigenaardige bronchitis! en toch: de afebriliteit, de gewichtstoename, de afwezigheid van hereditaire momenten!

In geval XII werd tweemaal na de injectie van $^1/_2$ mgr. niet de minste verandering waargenomen en na de injectie van 1 mgr. kwam eene reactie tot stand zoo heftig als ik ze nog niet waarnam, met zwelling van lymphomen onder de kaak!

Moeten we die zwelling der lymphklieren niet opvatten als een locaal symptoom in den zin, zooals Maragliano dit bedoelt, d.w.z. dat nu een tuberculeuse haard voor ons evident is geworden, dat we in die zwelling de reactie hebben te zien van het tuberculeuse weefsel op de injectie van het tuberculinum?

En dan de gevallen VII en VIII; deze brengen ons tot een geheel ander punt, vooral geval VIII; deze patiente, die noch na $^1/_2$ mgr., noch na 1 mgr. temperatuursverhooging vertoont, doet dat wel, zoodra er een infiltraat tot stand komt.

Moet misschien in deze beide gevallen de koorts aan het infiltraat worden toegeschreven, dat op zijne beurt eene uiting is van de locale werking van het tuberculinum?

Dat infiltraat mag naar mijne meening niet worden geweten aan sepsis:

Infectie met een onreine naald of onreine vingers, zoogenaamde wondinfectie, meen ik dáárom geheel te kunnen uitsluiten, omdat, zooals ik reeds vermeldde, alle noodige maatregelen ter voorkoming daarvan steeds, en ook in deze beide gevallen, waren genomen; het infiltraat niet uitging van de

huidwond, maar juist van de plek tot waar de naald onder de tela subcutanea was doorgestoken.

Het lag dus voor de hand aan te nemen, dat zoo er van infectie sprake was, het infecteerende agens moest worden gezocht in het tuberculinum, 't zij dat dat reeds in het tuberculinum purum aanwezig was geweest, 't zij dat het er bij de verdunning was ingeraakt.

Het eerste kan daarom niet worden aangenomen, omdat ik al mijne injecties (meer dan twintig) verrichtte met hetzelfde tuberculinum purum; het tweede evenmin, daar, zooals ik reeds vermeldde, door de heeren ten Bosch en Rinner met zeer groote zorg de verdunning werd verricht; het bleek daarenboven, dat andere patienten, tegelijkertijd met hetzelfde verdunde tuberculinum ingespoten, geen infiltraat vertoonden.

Toen geval VIII zich voordeed, had prof. Nolen de welwillendheid mij behulpzaam te zijn bij het enten der voor de injectie gebruikte vloeistof op gelatine en agar-agar: de enting geschiedde volmaakt op gelijke wijze en onder dezelfde cautelen als de injectie; beide entingen bleven, zooals verwacht werd, steriel.

Bovendien maakte ik van de vloeistof zelve nog meerdere dekglaspraeparaten, waarin het mij niet mogelijk was eenig micro-organisme aan te toonen.

Er bleef dus maar ééne mogelijkheid over:

Het tuberculinum als zoodanig had het infiltraat veroorzaakt.

In de eerste plaats zal men mij tegenwerpen: maar waarom dan bij die twee injecties en niet bij de andere?

Het antwoord daarop luidt als volgt:

In het eene geval (VII) deed ik de injectie op eene plaats, waar weinig of geen los celweefsel is, zoodat de resorptie zeer langzaam tot stand kwam; in het andere geval (VIII) had ik, zoo als ik mij zeer goed herinner, na de injectie niet lang en dus niet voldoende gemasseerd; trouwens de nadeelige gevolgen waren hier geringer dan in geval VII en duurden veel korter.

Wanneer mijne opvatting der zaak juist mocht zijn, is

het tuberculinum dus, locaal geappliceerd, een ontsteking-wekkend agens.

Dat volgt ook uit de onderzoekingen van Buchner, Hueppe en Scholl.

Buchner vertelt ons (Munch. med. Woch. 1891 n⁰. 3), dat subcutane injectie van tuberculinum bij menschen geene ettering veroorzaakt, wat vreemd lijkt, omdat volgens hem het tuberculinum het tuberkelbacillenproteïn is en de andere bacterie-proteïnen dit wel doen; hij meent dat de oorzaak van het verschil in werking hierin gelegen is, dat het tuberculinum in te verdunden staat wordt ingespoten; ware dit niet het geval, dan zou het wel degelijk ettering veroorzaken.

Dat Buchner in die opvatting zich niet vergiste, blijkt uit wat Hueppe en Scholl publiceeren in de Berl. klin. Woch. 1891 n⁰. 8.

Zij maakten eene waterige oplossing van het werkzame bestanddeel van het tuberculinum door het neerslag, dat ontstaat, wanneer men tuberculinum in alkohol brengt, op te lossen; dit deden zij om de glycerine te verwijderen, die door zijne hygroscopische eigenschappen de verzameling van leucocyten in den weg zou kunnen staan; de aldus verkregen waterige oplossing werd nu gebracht in capillaire buisjes en deze onder de huid van konijnen geschoven, alles met de noodige cauteelen; daarin kwamen dan steeds etterproppen.

In eene latere mededeeling van Buchner (Munch. medic. Woch. 1891 n⁰. 49) verdedigt hij nader zijne meening, dat het tuberculinum is een tubercelbacillenproteïn en als zoodanig geene bijzondere eigenschappen heeft, die het van de andere proteïnen onderscheidt. Buchner maakte nu extracten uit de bacillen pyocyaneus, prodigiosus en pneumobacillus.

Deze extracten (proteïnen) bleken, in capillaire buisjes onder de huid van konijnen gebracht, positief-chemotactisch en, bij menschen subcutaan geïnjiciëerd, deden zij eene handbreedgroote roodheid en zwelling in de omgeving van de injectieplaats ontstaan; de temperatuur van de huid was aldaar ver-

hoogd en de huid was pijnlijk; algemeene symptomen traden bij de aangewende kleine doses niet op. Dat hier zoo'n sterke locaalaandoening ontstond werd toegeschreven aan de slechte resorbeerbaarheid van het middel.

Zouden we nu de, in onze gevallen ontstane, infiltraten niet het eenvoudigst aldus kunnen verklaren:

In geval VII hadden we te maken met een zeer weinig losmazig celweefsel; de resorptie geschiedde moeilijk.

In geval VIII werd niet voldoende gemasseerd, de resorptie derhalve niet voldoende in de hand gewerkt.

Waar dus Buchner voor het ontstaan der infiltraten bij het injiciëeren der proteïnen slechte resorptie ter verklaring te hulp roept, meen ik gerechtigd te zijn datzelfde te doen voor de verklaring van het ontstaan der beide door mij waargenomen infiltraten, omdat, zooals ik aantoonde, dit aetiologisch moment hier zoo klaarblijkelijk aanwezig was in flagrante tegenstelling met de andere door mij waargenomen gevallen, waar geen infiltratie ontstond.

Bij het nalezen der litteratuur bleek mij, dat de infiltraties, die Biedert (Berl. klin. Woch. 1891 nº. 2) soms bij zijne injecties zag ontstaan, door hem eveneens aan het tuberculinum zelf werden toegeschreven. Dat ze in het eene geval wel, in het andere niet ontstaan, schijnt hij te willen verklaren door aanneming eener individueële praedispositie, eene verklaring, die weerlegd wordt door geval VIII, waar bij eenzelfde individu tweemaal niet en eenmaal wel het infiltraat ontstond.

In de tweede plaats dan de vraag of de, in beide gevallen waargenomen, koorts van het infiltraat afhankelijk zou kunnen zijn.

Pel (Tijdschr. v. Geneesk. 1891 I nº. 2) zegt, sprekende van de locale infiltraten door hem bij zijn injecties waargenomen:

„Hoewel wij nimmer abscesvorming zagen volgen en bijna alle teekenen van plaatselijke ontsteking spontaan binnen 2—3 dagen zagen verdwijnen, komt het ons toch zeer mogelijk voor, dat lichte stoornissen in het algemeen welzijn en sub-

febriele temperatuur bij gevoelige lijders van de plaatselijke ontsteking afhankelijk kunnen zijn".

Hoewel ik mij een oordeel in deze quaestie niet gaarne zou willen aanmatigen, komt het mij toch voor, dat een bepaald ontkennen dezer gevolgtrekking niet wel mogelijk is en men zeer zeker veilig gaat, als men aan eventuëele koorts-reacties bij aanwezigheid van infiltraat geen diagnostische waarde toekent.

Keeren wij na deze uitwijding terug tot de door mij reeds besproken zeven gevallen en zonderen we daarvan af geval VI, daar hierbij direct de vraag is gerezen of de temperatuurs-verhooging niet afhankelijk kon zijn van eene addeering door het tuberculinum, dan houden we over:

één geval (X), waar na $^1/_2$ mgr. geen, na 1 mgr. misschien eenige reactie was en patiente bij autopsie tuberculeus bleek;

één geval (XII), waarin tweemaal na $^1/_2$ mgr. niet, eenmaal na 1 mgr. zeer duidelijk reactie ontstond en waarbij vermoeden op tuberculosis bestond;

twee gevallen (IV, XI), van zeer onduidelijke reactie bij $^1/_2$ mgr., met vermoeden van tuberculosis;

twee gevallen (II en V), die bij $^1/_2$ mgr. zeer onduidelijk, bij 1 mgr. duidelijk temperatuurs-verhooging vertoonden, bij een waarvan (II) wel, bij 't andere (V) geen vermoeden op tuberculosis bestond.

Zijn al deze patienten werkelijk tuberculeus, dan volgt daaruit onmiddellijk, dat de methode van Grasset en Vedel veroordeeld is, want dan heeft ze tweemaal gefaald (X, XII), ontegenzeggelijk in geval X, en heeft ze grooten twijfel gelaten in de vier andere, niettegenstaande ze ons juist aan de hand is gedaan om zekerheid te verkrijgen.

Passen we den regel van Maragliano toe, dan zou deze zijn opgegaan in drie van de vier gevallen, waar zijne methode werd te hulp geroepen en gaf hij eene aanduiding in het vierde geval.

En zijn de patienten nu niet tuberculeus?

Ja, dan is de verwarring grooter dan ooit te voren.

En wie zal ons zeggen of ze het zijn of niet; daarop kan toch immers alleen eene eventuëele sectie het antwoord geven!

Ik voor mij wil volmondig erkennen, dat ik gedurende mijne observaties van die onzekerheid langzamerhand werd overtuigd, en dat deze mede een van de oorzaken was, dat ik met de injecties heb opgehouden, daar ik de overtuiging kreeg, dat meerdere observaties die onzekerheid niet konden opheffen, slechts konden doen toenemen

Patienten toch, die op $^1/_2$ mgr. niet of minimaal reageerden, febriciteerden tot 38°,5, ja tot 39°,9, wanneer men haar 1 mgr. inspoot! Koch zelf had gezegd, dat de grenswaarde van zijn middel voor den gezonden mensch lag bij 10 mgr., anderen hadden die grens lager gesteld.

Hoe bepaalden zij die grens? Zij konden toch niet in alle gevallen weten of de patient in quaestie tuberculeus was of niet? Lag die grens misschien niet veel lager? Was een dergelijk verschil in werking van $^1/_2$ mgr. en 1 mgr. niet in het oog vallend? en ik herinnerde mij het geval van Koppe, meêgedeeld door Stokvis in het Tijdschr. v. Geneesk. 1896 II p. 115, die na 1 mgr. digitoxine nauwelijks eenige werking van het middel bespeurde, bij verdubbeling van de dosis echter (d. i. 2 mgr.) vier dagen lang ernstig ziek werd en veertien volle dagen noodig had om weer op zijn verhaal te komen.

Was het dus niet zaak, eerst die grens te vinden?

Maar hoe dat te doen, daar waar we juist telkens en telkens weer individueel te werk gaan en het eene individu zoo van het andere verschilt?

En een tweede vraag deed zich voor:

Gesteld al eens, dat ik werkelijk de juiste dosis weet te vinden, wat moet ik dan als reactie beschouwen?

Is het voldoende als de temperatuur eenige tienden van een graad in de hoogte gaat of moet dit eenige graden (en dan hoeveel?) zijn, zal ik er waarde aan mogen hechten?

En een derde vraag:

Gesteld al eens, dat ik kende de dosis en wist, wat ik reactie zou moeten noemen, zou het dan niet mogelijk zijn, dat er toch nog vergissingen voorkwamen, dat werkelijk niet-tuberculeuse menschen de reactie vertoonden en deze bij tuberculeuse individuën uitbleef?

Maar nog iets:

Is dat tuberculinum, toegepast zelfs in kleine doses, wel zoo'n onschuldig middel, en à fortiori: is de methode van Maragliano, waarbij de hoogste dosis zelfs 25 mgr. bedraagt, niet als gevaarlijk te brandmerken?

Wie, die eenmaal gezien heeft, hoe een patient, die te voren zich nog volmaakt wel gevoelde, door de injectie van 1 mgr. eener stof, het aspect kan leveren van een zwaar zieke (geval XII) met hooge koorts, frequente pols en ademhaling, hoe lymphklieren, waarvan men het bestaan te voren alleen kon vermoeden, onder zijne oogen aanzwellen, grooter worden, pijn veroorzaken, zou niet, vooral wanneer hij zich de gevallen van exitus laetalis herinnert, die in de litteratuur beschreven zijn (al werden zij meestal waargenomen na de injectie van veel grootere doses tuberculinum bij individuën met uitgebreide tuberculeuse laesies) zich afvragen of Grasset en Vedel wel het recht hadden te spreken van „un moyen sans danger", of Maragliano geen ongelijk had zijne methode aan te prijzen op de wijze als hij deed?

Ziedaar een aantal vragen, zich opdringende aan iemand, die zich in de quaestie van het tuberculinum verdiept en voor de beantwoording waarvan het noodig zal zijn na te gaan, wat de zoo uitgebreide litteratuur der jaren 1890, 91 en 92 daaromtrent leert.

B. Litteratuuroverzicht.

De vorenstaande besprekingen leiden ons tot de volgende vragen:

I. Hoeveel tuberculinum moet worden ingespoten?

II. Welke temperatuursverhooging moet als reactie worden beschouwd?

III. Komt het voor, dat tuberculeuse individuën niet, niet-tuberculeuse individuën wèl temperatuursverhooging vertoonen na eene injectie met tuberculinum?

IV. Is er gevaar aan de injectie van het middel verbonden?

Gaan wij ter beantwoording dier vragen eens na, wat de litteratuur ons omtrent de aanwending van het tuberculinum als diagnosticum voor tuberculosis bij menschen leert.

In de eerste plaats dan lezen wij bij Koch, den ontdekker van het tuberculinum, in diens mededeeling van 13 November 1890:

„Die untere Grenze der Wirkung des Mittels liegt für den gesunden Menschen ungefähr bei 0,01 cc., wie zahlreiche Versuche ergeben haben. Bei einigen trat . . . . eine leichte Temperatursteigerung ein bis zu 38° oder wenig darüber hinaus."

en daartegenover:

„Die geschilderten Reactionserscheinungen (zie pag. 2) sind, wenn irgend ein tuberculöser Process im Körper vorhanden war, auf die Dosis von 0,01 cc. in den bisherigen Versuchen ausnahmlos eingetreten."

en een eindje verder heet het:

„ . . . und fanden, dass Phthisiker (Kranke mit ausgesprochener Lungentuberculose) fast regelmässig noch auf 0,002 und selbst auf 0,001 cc. stark reagirten".

Gezonden zouden dus bij 0,01 zoo goed als niet, bij nog geringere dosis zeker niet reageeren: tuberculeuse individuën zouden daarentegen bij 0,01 zeker en in sommige gevallen al bij 0,001 duidelijke reactie aanbieden.

Wanneer wij nu in de litteratuur nagaan òf en in welken zin er uitzonderingen op dien door Koch aangegeven regel voorkomen, dan ervaren wij in de eerste plaats, dat er gevallen bekend zijn van personen, die geen tuberculosis hadden

en toch temperatuursverhooging vertoonden na de injectie van een meer of minder groote dosis tuberculinum.

Leyden vermeldt in een voordracht, gehouden op 27 Nov. 1890 in de vereeniging der Charité-artsen (Berl. klin. Woch. 1890 n°. 50), eenige door hem gedane contrôle-injecties, d.w.z. injecties bij personen, bij wie niet het minste vermoeden op tuberculosis bestond. Hij zag nu het volgende:

eene van zwangerschapsnier herstelde vrouw reageerde op 1 mgr. tot 38°,7.
eene chlorosis (in de familie twee gevallen van tuberculosis) reageerde op 1? mgr. tot 40°;
een intermitteerende hydronephrosis op 1 mgr. tot 39°,5;
een afgeloopen scarlatina op 1? mgr. tot 38°,6;
een afgeloopen erysipelas op 1? mgr. tot 39°,4;
een pleuritis, waarbij geen bijzonder vermoeden op tuberculosis bestond, reageerde niet op 2 mgr. en tot 38°,7 op 5 mgr.
Bij een geval van pseudoleucaemie deed zich hetzelfde voor: geen reactie op 2 mgr.; reactie tot 38°,4 op 5 mgr.

Dat Leyden ook reeds individueele verschillen waarnam, blijkt uit de volgende aanhaling:

„wir sind hier (auf der Frauenabtheilung) etwas zurückhaltender gewesen als auf der Männerabtheilung, weil weibliche Patienten stärker reagiren".

Den 5den Maart 1891 hield Leyden in de „Hufelandsche Gesellschaft" een voordracht over de diagnostische beteekenis van het tuberculinum (Berl. klin. Woch. 1891 n°. 12) en vermeldde niet minder dan 25 gevallen, waarin hij temperatuursverhooging zag na de injectie van het tuberculinum, zonder dat er ook maar iets was, dat op het bestaan eener tuberculosis wees; o. a.

ang. follicularis	2 mgr.	38°,4
vomit. nerv.	2 mgr.	38°,5
hydronephrosis	5 mgr.	39°,5
chlorosis	1 mgr.	40°,3.

(In dit geval werden 26 injecties gemaakt; patiente kreeg een klierabsces in de okselholte, dat openbrak en snel genas: „es liegt kein Grund vor, denselben für tuberculös zu halten".)

Hysterie	4 mgr.	40°,1
na 10 dagen	50 mgr.	38°,5
na 21 dagen	10 mgr.	geen temp. verh.
Hemiplegie	4 mgr.	38°,1
Haematurie	4 mgr.	39°,4.

Van acht reconvalescenten van pneumonie vertoonden er vier temperatuurs-verhoogingen van 38°,4 tot 40°,2 na injecties van 5—30 mgr..

Rosenbach vermeldt in zijne publicatie in de Deut. med. Woch. van 4 Dec. 1890 o. a. een geval

van een gezond individu, dat eerst bij 6 mgr. 38°,5 temperatuursverhooging vertoonde en van
een anderen patient met bronchitis en emphyseem (geen tuberkelbacillen in het sputum), die na
2 mgr. 38°,3
4 mgr. 38° C temperatuur had.

Peiper (Deut. med. Woch. 1891 n°. 4) injiciëerde verschillende patienten, bij wie hij geen termen kon vinden tuberculosis aan te nemen; daaronder had hij er

vier welke op 2 mgr. reageerden met 39°—40° C.
acht » » 5 » » » 38°,1—40° C.

Stintzing hield 6 Februari 1891 eene voordracht in de „naturw.-med. Verein" te Jena (Münch. med. Woch. 1891 n°. 9), waarin hij mededeeling deed van het effect, verkregen door tuberculine-injecties bij patienten, die, zooals later bij de sectie bleek, niet aan tuberculosis leden.

Hiervan vermeld ik:

een carc. ventr. met temperatuur van 36°—36,°9
2 mgr. temp. 37°,6—38° C.
een hypertrophia en myodegeneratio cordis
3 mgr. temp. 39°,6 C.

Dan injiciëerde hij nog patienten, bij wie klinisch geen tuberculosis kon worden aangetoond, en evenmin het vermoeden, dat er tuberculosis zou zijn, eenigen grond had.

Van dezen haal ik hier aan:

Gonorrhoea acuta:	5 mgr.	38°,2.
Psoriasis:	5 mgr.	38°,8.
Secundaire lues:	5 mgr.	38°,6.
Lues:	1 mgr.	38°.
Afgeloopen croupeuse pneumonie:	3 mgr.	38°.

In de Deut med. Woch. 1891 n°. 18 vinden we eene hoogst interessante mededeeling van prof. Renvers:

het betrof eene vrouw van 38 jaar, die, sedert jaren lijdende, kolossaal was vermagerd, doch geene temperatuursverhooging vertoonde. De diagnosis was gesteld op pyelitis calculosa; tuberkelbacillen waren in het sediment der urine nooit gevonden.

Op 3 mgr. reageert patiente met 40°,6 C.

Op 4 mgr. (4 dagen later) met 40°, C.

Op 6 mgr. (7 dagen later) met 40°, C.

Na de derde injectie begon patiente te hoesten; in het sputum geen tuberkelbacillen; onder de rechter clavicula konden verscherpt vesiculair ademen en enkele drooge en vochtige rhonchi worden geconstateerd; de percussietoon was daar ook „um ein geringes abgeschwächt".

Na twee dagen waren de longsymptomen weer verdwenen.

Bij de sectie werden nauwkeurig alle organen onderzocht, maar geen spoor van tuberculosis kon worden gevonden, ook niet op de verdachte plaats in de longen.

De injecties hadden plaats van 27 Jan.—6 Febr.

De exitus volgde 11 Maart.

Renvers vermeldt in de Deut. med. Woch. 1892 n°. 12 nog een hoogst interessant geval:

Een patiente, met eene mitraal-aandoening in het ziekenhuis opgenomen, krijgt eene rechtszijdige pleuritis exsudativa; ter wille van de diagnosis worden tuberculine-injecties gemaakt: zij reageert niet op 1 en 2 mgr., maar 32 uur na de injectie van 5 mgr. vertoont zij eene temperatuursverhooging tot 39°,4 C.

Dezelfde dosis wordt nog eenmaal ingespoten; weer stijgt de temperatuur ongeveer tot dezelfde hoogte.

Na punctie geneest de aandoening der pleura.

„Die Obduction" zoo gaat Renvers voort, „hat nun das fehlen jeder tuberculösen Erkränkung, sowohl an den Lungen und am Brustfell, als auch in den übrigen Organen ergeben".

Pel vermeldt in het Tijdschr. v. Geneesk. 1891 I n°. 2 en 3 een geval, waarbij

een patient, lijdende aan sclérose en plaques, bij wien geen enkel symptoom was te vinden, dat het vermoeden op tuberculosis wettigde, na 1 mgr. eene temperatuur van 37°,5 C had (de normaaltemperatuur was 36°,2—36°,4 C.) en bij wien na de injectie van 2 mgr. de temperatuur den dag, volgende op dien der injectie, steeg tot 39° C. en gedurende drie dagen met remissies tot 37°,5 C. steeds weer dat maximum bereikte.

Delprat deelt in hetzelfde deel van zooeven genoemd Tijdschrift, en wel in n°. 5, een geval mede van een twee-en-twintigjarig jongmensch:

In de familie van zijne moeder was tuberculosis pulmonum voorgekomen; objectief bij patient geene afwijking, behalve enkele gezwollen klieren in den nek rechts; sputum vóór, tijdens en na de injecties steeds zonder tuberkelbacillen; patient is afebriel.

Na de eerste injectie van 1 mgr. geene, na de tweede injectie temperatuursverhooging tot 38° C.; na de derde weer niet.

Nadat vervolgens 2 mgr. zijn geïnjiciëerd stijgt de temperatuur tot 40°,2 C..

Twee dagen later wordt deze dosis herhaald; hoogste temperatuur 39°,5 C. en weer twee dagen later, na nog eene dergelijke injectie, 38° C..

Langzaam wordt nu gestegen tot 10 mgr., nooit kon meer temperatuursstijging worden waargenomen.

Delprat concludeert, dat patient niet tuberculeus was, vooral ook omdat steeds elke locale reactie (ook in de nekklieren) ontbrak.

Laat ons in de tweede plaats eens zien, wat de litteratuur ons leert omtrent de reactie van tuberculeuse individuën op geringe doses tuberculinum.

Een zeer belangrijk feit, dat door alle onderzoekers werd gevonden, is het volgende:

Het komt voor, dat patienten met phthisis progressa niet reageeren op eene dosis van 1—20 mgr., ja soms zelfs nog hooger, terwijl in de andere dergelijke gevallen de reactie op 1 mgr. zeer duidelijk op den voorgrond treedt (temperatuursverhooging tot 39°,40° C).

Dit feit nu doet tot de waarde van het tuberculinum als diagnosticum weinig af, want meestal stelt het klinisch onderzoek ons in dergelijke gevallen in staat de diagnosis met zekerheid te stellen, zoodat eene proef-injectie met tuberculinum overbodig mag worden geacht; we moeten het feit kennen en constateeren, omdat het al dadelijk in strijd is met hetgeen Koch zelf ons omtrent zijn middel vertelt.

Hertel vermeldt in de Deut. med. Woch. 1890 n°. 48 de twee volgende gevallen:

> Een man met beginnende linkszijdige longtopverdichting (bacillen waren niet gevonden) vertoont geene temperatuursverhooging na de injectie van 2 mgr..
>
> Eene vrouw van 42 jaar met infiltratie der beide toppen en tuberkelbacillen in het sputum vertoont na 2 mgr. geene duidelijke, na 5 mgr. eene temperatuursverhooging tot 38° C..

Aan de eerste publicatie van Rosenbach over dit onderwerp (Deut. med. Woch. 1890 n°. 49) ontleen ik de volgende gevallen:

> Eene vrouw, bij wie alleen aan het einde van het inspirium boven de fossa supraspinata dextra een knakkende rhonchus kon worden gehoord en de temperatuur in den anus opgenomen 38° C. bedroeg, reageert eerst bij
>
> 5 mgr. met 38°,3 C.
>
> 7 mgr. met 38°,8 C.
>
> 4 mgr. met 39°,5 C.
>
> Na eenige injecties worden tuberkelbacillen in het sputum gevonden.
>
> Een meisje van 18 jaar, anaemiesch, bij objectief onderzoek longen zonder afwijking, maar sputum met bacillen, reageert niet

bij 1 en 2 mgr.; eerst na 6 mgr. wordt eene temperatuursverhooging tot 38° C. waargenomen.

Senator stelde in de vergadering van Charité-artsen van 22 Januari 1891 het volgende geval voor (Berl. klin. Woch. 91 n°. 7):

Eene vrouw van 23 jaar, die links boven vóór en achter eene demping had met bronchiaalademen en kleine vochtige rhonchi, niet febriciteerde en een sputum opgaf, waarin geen tuberkelbacillen, reageerde niet op een begindosis van 3 mgr., noch op daaropvolgende van 3—200 mgr..

Daar Ehrlich en Stricker bij de discussie opmerkten, dat de doses elkander wat snel hadden opgevolgd en dus het organisme aan het middel had kunnen gewennen, werd na twaalf dagen rust 75 mgr. geïnjiciëerd; de temperatuur van patiente steeg tot een maximum van 37°,5 C..

Gedurende de injectie van het tuberculinum vertoonden zich echter bacillen in het sputum en, terwijl men 4 Dec. met de injecties was begonnen, ontwikkelde zich 10 Dec. eene larynxaandoening van tuberculeusen aard.

Gedurende de injectiekuur was patient van 112—118 pond, dus 6 pond, in gewicht toegenomen.

Bij de discussie over een voordracht van B. Fränkel in de „Berliner medicinische Gesellschaft" deelt Körte ons het volgende mede (Berl. klin. Woch. 1891 pag. 85):

Hij verrichtte in November 1890 de laparatomie van een patient met een groot etterig exsudaat, waarin tuberkelbacillen werden gevonden. De man genas daarna goed, nam in lichaamsgewicht toe, maar er bleef eene lichte resistentie in de streek van de onderbuik. Hij werd nu geïnjiciëerd tot een maximum van 0,100, maar „hat fast gar nicht reagirt."

In zijne meer genoemde voordracht op 5 Maart 1891 deelt Leyden nog de volgende belangrijke gevallen mede (Berl. klin. Woch. 91 n°. 12):

Een patiente, bij wie de diagnosis op bronchiaalcatarrh en emphyseem was gesteld, reageert op 1 mgr. met 37°,8 C.
5 mgr. met 40° C.

Bij deze patiente konden na de 11de injectie tuberkelbacillen in het sputum worden aangetoond.

Bij eene andere vrouw (diagnosis: neurasthenie) werd het volgende geconstateerd:

3 mgr.	37°,3 C.
4 mgr.	38°,7 C.
5 mgr.	39° C.

na de derde injectie enkele tuberkelbacillen in het sputum.

Een meisje van 16 jaar krijgt eerst na de derde injectie van 12 mgr. eene temperatuursverhooging en wel tot 39°,8 C. en na de vijfde injectie konden tuberkelbacillen in het sputum worden aangetoond.

Naunyn deelde op het tiende congres voor inwendige geneeskunde gehouden op 7 April 1891 te Wiesbaden (Deut. med. Woch. 91 n°. 16 en 17) een geval mede van

een tuberculeus jongmensch van 30 jaar, dat zich in goede condities bevond; het onderzoek der longen viel steeds zoo goed als negatief uit; patient had geen koorts; tuberkelbacillen in het sputum.

De injecties begon men met $^1/_2$ mgr. en men steeg langzaam (van 3 Jan. — 23 Maart) tot 6 mgr.; nooit werd eene temperatuursverhooging waargenomen, behalve eens 38° C..

Ook het geval van Heuck, vermeld op pag. 66, dient hier te worden gememoreerd.

Delprat vermeldt in zijn reeds aangehaald artikel (zie pag. 51) nog een geval van

een patient met een duidelijke tuberculosis van de linkerbovenkwab (tuberkelbacillen in het sputum), waarbij men evenwel volstrekt niet kan spreken van een phthisis progressa; patient is afebriel en wordt nu met tusschenruimten van twee of meer dagen geinjiciëerd, achtereenvolgens met 1, $1^1/_2$, $2^1/_2$, 4 tot 14 mgr. toe en vertoont nooit eene noemenswaarde temperatuurs-verhooging. Eenmaal wordt na 2,5 mgr. 37°, 6 C en na 4 mgr. 38° C geconstateerd.

In het Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten XIV 1893 komt een rapport voor van Peter Kaatzer over de behandeling van tuberculosis met tuberculinum; hij behandelde o. a.

een patient met eene aandoening van den rechtertop (geen bacillen in het sputum) met drie injecties van 2—4 mgr.; op deze injecties reageerde hij niet met temperatuurs-verhooging; maar na een 5de injectie werden tuberkelbacillen in het sputum gevonden.

Een patient met eene topaandoening (bacillen in het sputum) heeft 37°,6 C. den avond van de injectie van 1 mgr..

Een andere patient met topaandoening en bacillen in het sputum heeft 's avonds na 1 mgr. 37°,9 C.; nog een andere patient na 1 mgr. 37°,8 C.

Bij een vijfden patient trad na 1 mgr. geen reactie op.

Van eenige andere patienten, evencens zoogenaamde initiaalphthisen, maakt het den indruk alsof zij na 1 mgr. niet reageerden.

In de derde plaats volgen hier eenige gevallen van injectie bij patienten, bij wie geen zekerheid bestond over de al of niet aanwezigheid van tuberculosis, maar bij wie een vermoeden op tuberculosis toch zeker voor de hand lag.

In zijne reeds aangehaalde voordracht (zie pag. 49) vermeldt Stintzing daarvan de volgende:

Patient, na volkomen geresorbeerde pleuritis:
1 mgr. geene temperatuursverhooging.
2 mgr. 39°,6 C.
Patient, na punctie van een pleuritisch exsudaat:
2 mgr. geene temperatuursverhooging.
4 mgr. 38°,5 C.
Wordt later geheel genezen ontslagen.
Patient met gering pleuritisch exsudaat:
2 mgr. geene temperatuursverhooging.
3 mgr. 38°,5 C.
Patient, na volkomen geresorbeerde pleuritis:
1, 2, 3, mgr. geene temperatuursverhooging.
4 mgr. 38°,5 C.
Wordt geheel genezen ontslagen.
Patient met pleuritis:
1 mgr. geene temperatuursverhooging.
$2^1/_2$ mgr. 38°,5 C.

Dr. Vogl houdt 18 Februari 1891 eene voordracht (Munch. med. Woch. 1891 nº. 9), waaraan ik de twee volgende gevallen ontleen:

Patient met pleuritis sicca en bronchiaalcatarrh; geene hereditaire belasting; geen bacillen in het sputum.

1 mgr.: temperatuur tot 37°,6 C met remissie tot 36°.
3 mgr.: „ „ 37°,6 C „ „ „ 36°,3.
3 mgr.: „ „ 37°,8 C „ „ „ 36°,5.

Patient geneest.

Een andere patient, die een korenaar had doorgeslikt, longgangreen had, hereditair was belast en een temperatuur had schommelende van 36°,8—37°,3 C.:

1 mgr.: temperatuur tot 37°,8 C met remissie tot 36°,1.
3 mgr.: „ „ 37°,7 C „ „ „ 36°,7.
5 mgr.: „ „ 37°,7 C „ „ „ 36°,4.

Vogl noemt dit reacties, en wel om de remissies, die zich steeds voordoen na de geringe verheffing; toch houdt hij beide patienten voor niet-tuberculeus.

In zijne voordracht van 5 Maart 1891 (Berl. klin. Woch. '91 n°. 12) vermeldt Leyden nog:

een geval van een patient met een afgeloopen sereuse pleuritis, die na 1 mgr. tot 39°,5 C febriciteerde.

Een andere patient met pleuritis sicca en eene lichte demping in den rechtertop krijgt na de injectie van 1 mgr. temperatuursverhooging tot 40° C.

In het reeds aangehaalde artikel van Pel (T. v. G. '91 I n°. 2 en 3) wordt nog melding gemaakt van de volgende casus:

a. Patient met pleuritis exsudativa sero-fibrinosa, die na drie aspiratorische puncties met pleuraverdikking is genezen; bovendien is boven de linkerclavicula de percussietoon wat gedempt, het exspirium ietwat ruw; echter geen rhonchi.

2 mgr., op 16 Dec. geinjiciëerd, doen de temperatuur op 17 Dec. stijgen tot 37°,6 C (de normaaltemperatuur was 36°); geen rhonchi.

2 mgr. op 20 Dec. doen de temperatuur, denzelfden avond reeds, stijgen tot 38°,5 C.

Ook na een derde injectie van 2 mgr. werd, evenals na de beide vorige, een gedeprimeerde algemeene toestand waargenomen.

b. Bij een morbus Addisonii, bij wien eene verzwakking van het ademgeluid, speciaal in de fossa supraspinata sinistra, was te constateeren (geen rhonchi) doen giften beneden de 3 mgr. de temperatuur niet, die van 3 en daarboven, de temperatuur wel stijgen. In den longtop geene verandering.

. Een patient met chronische bronchitis en eene twijfelachtige afwijking in den linkertop (korter percussiegeluid, ademgeluid ietwat verzwakt) met normale temperatuur, wordt geïnjiciëerd eerst met 1 mgr. en eenige dagen later met 2 mgr.; temperatuursverhooging wordt niet waargenomen, echter hoort men na de tweede injectie rhonchi in de linker fossa supraspinata, terwijl het percussiegeluid nu duidelijk korter is.

Na een derde injectie, nu van 3 mgr., stijgt de temperatuur tot 38°,8 C en zijn de teekenen van verdichting in den top onmiskenbaar.

Ten slotte doet eene injectie van 2 mgr. de temperatuur tot 39°,6 C stijgen.

Nooit werden tuberkelbacillen in het sputum gevonden.

d. Van veel belang acht ik het volgende geval; het betrof eene patiente met phthisis sanata; duidelijke afwijkingen waren aanwezig geweest en tuberkelbacillen waren in het sputum aangetoond.

Sinds eenigen tijd volkomen normale temperatuur; euphorie; geen sputa; geen nachtzweet.

Objectief alleen geringe retractie en demping bij percussie op de linkerbovenkwab, ademgeluid aldaar vesiculair zonder rhonchi. (Vroeger had men in die kwab een infiltraat kunnen aantoonen.)

Na de opvolgende injecties van 1 en 2 mgr. worden onder de linkerclavicula weer rhonchi gehoord (geene temperatuursverhooging).

Drie dagen later injectie van 3 mgr.; lichte temperatuursverheffing (tot 37°,7 C.); rhonchi in de linkerbovenkwab.

Vier dagen later wordt weer 3 mgr. geïnjiciëerd; nu stijgt de temperatuur tot bijna 39° C.; de rhonchi zijn niet meer te hooren.

Later werden nog meerdere injecties aangewend, waarop echter noch eene locale, noch eene algemeene reactie volgde.

Ditmaal werden nimmer tuberkelbacillen in de sputa gevonden.

Laat ons ten slotte eens nagaan, hoe de onderzoekers van 1891 het aanlegden om de injecties van het tuberculinum dienstbaar te maken aan de diagnostiek.

Rosenbach (Deut. med. Woch. 91 n°. 2) was de eerste, die de vaagheid voelde van het begrip, dat aan het woord reactie was verbonden; in de allereerste plaats wenschte hij daarin klaarheid te brengen en hij aarzelde niet onder reactie te verstaan eene temperatuursstijging tot of boven 38° C. en,

zoo patient geregeld reeds eene temperatuursverheffing vertoonde, dan te spreken van reactie, wanneer de temperatuur minstens 1° boven het reeds verkregen maximum zich verhief; deze temperatuursstijging moest bovendien optreden 5—6 uur na de injectie en 12—15 uur duren.

Rosenbach liet het daar niet bij, hij onderscheidde verder:

a. eene „verspätete Reaction", wanneer de temperatuursverhooging zich vertoont minstens 10 uur na eene injectie, welke 's morgens tusschen 8 en 12 uur is gemaakt.

b. eene reactie na avondinjecties:

de injectie geschiedt des avonds tusschen 7 en 9 uur; de temperatuursverhooging begint laat, bereikt snel haar acme, dat niet hoog is, en duurt kort.

c. eene „protrahirte Reaction", wanneer de daling der temperatuur lang op zich laat wachten; de koorts duurt langer dan 18—20 uur.

Volgens Rosenbach hangt de reactie op de injectie af van verschillende momenten:

α. eene individueele praedispositie, die niet identisch is met „lijden aan tuberculosis", hoewel men niet kan ontkennen, dat de neiging tot sterke reactie bij aanwending van kleine doses bij tuberculosis relatief vaker aanwezig is.

β. van de sterkte van de aangewende dosis.

γ. van het gewennen aan het middel.

δ. van den tijd der inspuiting; het middel zou nl. het best inwerken, wanneer men het geeft op het oogenblik, dat zijne werking kan samenvallen met de normale neiging van het lichaam om de temperatuur te doen stijgen, dat is dus vóór 12 uur.

Het blijkt derhalve wel duidelijk, dat Rosenbach toen al, en het was nog in het begin van 1891, dat deze publicatie verscheen, de zaak niet zoo licht inzag, hetgeen ook volgt uit het schema, dat hij gaf voor de tuberculinediagnostiek:

I. Wanneer bij patienten met geen of weinig koorts na de injectie van kleine doses van 1—5 mgr. met twee dagen tusschenruimte stijgend, normaal-reactie (zie boven) optreedt,

dan is het waarschijnlijk longtuberculosis, wanneer er nog andere symptomen van longaandoening aanwezig zijn.

II. Wanneer de reactie spoedig verzwakt, voornamelijk wanneer op de eerste injectie „protrahirtes Fieber" of „Spätreaction" volgt, dan kan men niet met zekerheid tot longtuberculosis besluiten.

III. Het uitblijven van iedere reactie kan bij zware phthisis meermalen worden geconstateerd.

IV. „Spätreaction" (bij morgeninjectie en aanwending van niet te groote doses) komt dikwijls ook voor bij andere dan tuberculeuse aandoeningen; heeft zich opvallend dikwijls daar voorgedaan, waar geen aangrijpingspunt voor de diagnose „tuberculosis" was of in het verloop van de behandeling ontstond.

Stintzing deelde op het tiende congres voor inwendige geneeskunde zijn schema voor de tuberculinediagnostiek mede (Deut. med. Woch. 91 n°. 17).

Wat hij onder reactie verstaat, wordt in het door mij geraadpleegde artikel niet vermeld.

I. Uitblijven der koortsreactie bewijst niets tegen het voorhanden zijn van tuberculosis, omdat in 15 pCt. der gevallen geene koortsreactie optrad.

II. Optreden der koortsreactie is slechts dan een criterium op tuberculosis, wanneer de reactie komt bij giften onder 5 mgr., te beginnen met 1—2 mgr.

III. Optreden der koortsreactie eerst boven 5 mgr. is ook geen bewijs tegen tuberculosis.

Wanneer men dus het tuberculinum als diagnosticum wil gebruiken, moet men met 1 mgr. beginnen en de injecties zonder sprong langzaam sterker maken tot men 7 à 10 mgr. heeft bereikt.

Ga ik nu over tot de beantwoording van de vierde vraag, dan moet wel in de eerste plaats de quaestie worden opgelost of aan de inspuiting qua talis gevaren verbonden zijn.

Dat, wanneer deze geheel onder a- en antiseptische cauteelen geschiedt en zorg wordt gedragen voor eene behoorlijke resorptie van de vloeistof (vgl. geval VII en VIII mijner waarnemingen), de injectie gevaarloos is, behoeft wel geen nader betoog; eene andere vraag is echter deze of men een patient, door hem tuberculine te injiciëeren, niet tuberculeus kan maken.

De gedachte daaraan is niet geheel uit de lucht gegrepen: immers het tuberculinum is een eenvoudig extract van culturen van den tuberkelbacillus in een glycerinemedium; er zouden dus wel degelijk tuberkelbacillen in kunnen voorkomen; voegt daarbij, dat een enkele maal tuberkelbacillen in de vloeistof zijn aangetoond, dan begrijpt men, dat deze vraag eene alleszins gerechtvaardigde is. De wijze van bereiding echter van het tuberculinum doet zien, dat de gevaren meer schijn dan werkelijkheid zijn.

Een cultuur van tuberkelbacillen in bouillon met 5 pCt. glycerine wordt 6 weken lang in de broedstoof gelaten bij eene temperatuur van 37° à 38° C en vervolgens bij 110° *gesteriliseerd*; nu op het waterbad tot $^1/_{10}$ van het volumen ingedampt, *gefiltreerd* en bewaard.

Vandaar dus, dat slechts enkele bacillen, en dan nog wel doode, in de vloeistof kunnen worden aangetoond.

Vandaar ook, dat Dr. Libbertz in de Deut. med. Woch. 91 n°. 11 kon verklaren, dat wel niet zeker kon worden vermeden, dat enkele tuberkelbacillen in de vloeistof geraakten, maar dat deze bacillen dood en dus volkomen onschadelijk waren, en Dr. Meyer ons in hetzelfde nummer kon mededeelen, dat hij te vergeefs getracht heeft eenige konijnen door entingen met de vloeistof, o. a. in de voorste oogkamer, tuberculeus te maken.

Van welken kant dreigen ons dan gevaren, verbonden aan de injecties van het tuberculinum?

Om tot een juist inzicht in deze quaestie te komen, lijkt het mij het eenvoudigst haar aan de hand van Ziegler, den patholoog-anatoom uit Freiburg, te bestudeeren en daartoe

op te slaan het referaat van de verhandelingen van het tiende congres voor inwendige geneeskunde, zooals dit in de Deut. med. Woch. 91 n°. 16 en 17 werd gepubliceerd.

De werking van het tuberculinum is gekarakteriseerd door eene ontsteking, die in het begin altijd het, in de omgeving van den tuberkel gelegene, vaatvoerende weefsel betreft en eerst secundair den vaatloozen tuberkel; de ontsteking variëert natuurlijk in intensiteit en kan voeren tot eene oplossing en vervloeiing van het weefsel, tot de vorming van kleine abscessen. Wanneer het, tot sequestratie en oplossing gerakende, weefsel aan eene oppervlakte ligt, b.v. eene mucosa, kan het worden afgestooten en uit het organisme worden verwijderd; er ontstaat dan een ulcus, dat kan genezen, maar van waaruit tevens de bacillen in de lymphebanen kunnen worden opgenomen en weggesleept. Liggen daarentegen de tuberkels op plaatsen, waar zoo'n uitstooting niet mogelijk is, dan kan het vervallen weefsel òf afgekapseld òf geresorbeerd worden; bij die resorptie kunnen dan weer levende bacillen, zoowel langs lymphe- als bloedbaan worden vervoerd, en dit zeker, wanneer de tuberkel gelegen is in den wand van het een of ander vat.

Bij doorbraak van tuberkels van sereuse vliezen kan ook eene verspreiding van de bacillen in de aanliggende lichaamsholte plaats vinden. Nu zullen wel al die bacillen geen tuberkels maken, maar de mogelijkheid van eene metastatische tuberculosis is toch gegeven.

Het tuberculinum veroorzaakt eigenlijk geen andere processen dan zoodanige, die normaliter reeds in het tuberculeuse organismus plaats grijpen; alleen maakt het, dat zij op tijden en plaatsen optreden, waar zij zonder die tuberculinwerking niet zouden zijn voorgekomen, en dat zij stormachtiger verloopen dan anders het geval zou zijn geweest.

Kromeyer was een der eersten, die onder het microscoop de werking van het tuberculinum bij lupus naging (Deut. med. Woch. '90 n°. 49); hij excideerde (in vivo) een stukje

lupeuse huid, dat de klinische symptomen van ontsteking vertoonde, zeven uur na de injectie van 5 mgr. tuberculinum. Hij concludeerde tot het bestaan van eene ontsteking rondom de tuberkels, die zou kunnen voeren tot eene verettering daarvan.

Virchow is de eerste geweest, die in de zitting van de Berl. med. Gesellschaft van 7 Januari '91 de werking van het tuberculinum meer uitvoerig besprak en op de gevaren wees aan zijne aanwending verbonden.

Hij beschouwde de werking vóór alles als een irritatieve, zich uitend in intensieve roodheid en sterke zwelling, die volstrekt niet altijd zeer voorbijgaande zijn, maar tot werkelijke inflammatio kunnen leiden; vooral geschiedt dit in lymphe-klieren, die er dan uitzien als acuut ontstoken.

Na gewezen te hebben op het veelvuldig voorkomen van pneumonia caseosa en catarrhale pneumonie na de injecties, komt hij op 't ontstaan van nieuwe tuberkels. Meermalen zag hij bij de sectie van personen, die geïnjiciëerd waren geworden, tallooze miliare tuberkels, spec. op de pleura, het pericardium en het peritoneum, die als pas ontstaan moesten worden beschouwd, en hij vestigt de aandacht op darm- en longzweeren, die door de inwerking van het tuberculinum tot perforatie zouden kunnen komen.

Een zijner assistenten, Dr. Hansemann, laat zich 23 Jan. '91 bij eene voordracht in de Hufelandsche Gesellschaft reeds sterker uit; een zijner conclusies luidt als volgt:

„Dasselbe (das Koch'sche Mittel) kann unter niemals vorher zu bestimmenden Bedingungen das Leben Tuberculöser, selbst solcher, die in den allerersten Stadiën der Tuberculose stehen, auf das aeusserste gefährden" (Berl. klin. Woch. '91 nº. 5).

11 Februari daaraanvolgend spreekt Virchow in de Berl. med. Gesellschaft „über Tuberkelheilung" en maakt een scherp onderscheid tusschen den vaatloozen tuberkel als zoodanig en het, om den tuberkel gelegene, vaatvoerende weefsel; het tuberculinum werkt nu op dat tweede weefsel,

doet daarin eene ontsteking ontstaan en zoo wordt de mogelijkheid gegeven, dat de, in het weefsel opgesloten, tuberkel door de vernietiging van het weefsel in de buurt vrij komt; kan hij worden verwijderd, dan is ook dit nog niet zonder gevaar, want de massa kan nog in andere deelen geraken, geaspireerd, insgeslikt worden enz..

„Vielmehr entsteht bisweilen der Verdacht, dass das Mittel schon abgekapselte Massen wieder mobilisirt, wieder in Bewegung bringt und auf diese Weise einen Herd, der wenigstens scheinbar unschädlich geworden war, wieder zu einer actuellen Gefahr für den Kranken macht".

En wat zeggen nu de klinici tot dit alles?

Laat ik, om kort te gaan, alleen vermelden, wat B. Fränkel daaromtrent zeide in de „Berl. med. Gesellschaft".

Den 17den December 1890 leidde hij de discussie over Koch's middel in met een voordracht (Deut. med. Woch. 1890 nº. 52).

Hij zag na injectie bij tuberculosis van de larynx altijd eene vermeerderde zwelling en roodheid, die den indruk maakten van eene ontsteking; daarop volgde soms een weefselverval; de tuberculeuse infiltraties werden grauwachtig doorschijnend, oppervlakkige lagen gingen verloren en bedekten zich met een laag, die aan vervallende pseudomembranen herinnerde; meest trad nu substantieverlies op: ulceratie. Of de tuberculeus geïnfiltreerde deelen werden geel en opaque, het epitheel op die plaatsen verdween en er ontstond weer substantieverlies.

Hij zag verder wel op plaatsen, die hij voor gezond had gehouden, onder de inwerking van het middel de genoemde veranderingen tot stand komen en dacht dan te maken te hebben met een, in het weefsel gelegen, tuberkel, die aan de oppervlakte was gekomen.

„Ich kann meine Wahrnehmungen über die locale Wirkung des Kochschen Mittels bei tuberculöser Infiltration dahin zusammenfassen, dass nach vorausgehender Entzündung eine Necrobiose des tuberculösen Gewebe eintritt, die, in ver-

schiedener Weise verlaufend, schliesslich zur Ausstossung desselben führt".

Bij het einde der discussie op 18 Febr. 1891 (Berl. klin. Woch. 1891 nº. 8) heet het in zijn slotwoord:

In vele gevallen wordt daardoor, dat het weefsel rondom den tuberkel verwoest wordt, een toestand in het leven geroepen, waardoor de tuberkelbacillen direkt uit het lichaam kunnen worden verwijderd; dit geldt speciaal voor oppervlakstuberculosis: pharynx, larynx, gedeeltelijk ook pulmones en intestinum.

Maar wat gebeurt nu, wanneer die bacillen niet aan de oppervlakte kunnen komen, wanneer zij òf in gesloten holten of verkaasde knobbels zich bevinden òf wanneer er sprake is van peribronchitis?

Dan zijn er maar twee mogelijkheden:

a òf resorptie.

b. òf bepaalde inkapseling van de bacillen.

Hebben we nu resorptie van het vervallen weefsel, dan is gegeven de mogelijkheid van het optreden van eene algemeene miliaartuberculosis. Principiëel is deze mogelijkheid niet te bestrijden en zeker niet, wanneer we te maken hebben met tuberculeuse processen in wanden van venae en lymphevaten. We kunnen bij de sectie de verwezenlijking dier mogelijkheid alleen aannemen in die gevallen, waarin de miliaartuberculosis wordt gevonden 2 à 3 weken na het begin der injecties, want zooveel tijd heeft een miliaartuberkel wel noodig om zich te ontwikkelen; meerdere van dergelijke gevallen nu werden in de vergadering gedemonstreerd.

Door aspiratie ontstane longveranderingen van alle mogelijke soorten zijn natuurlijk ook denkbaar, doorbraak van sereuse vliezen is eveneens al voorgekomen.

„Wir haben also in dem Tuberculin ein Mittel, welches Gefahren in sich trägt . . . ."

Men ziet: patholoog-anatomen en klinici zijn het er over eens, dat aan de aanwending van het tuberculinum

gevaren zijn verbonden en het zij mij ten slotte vergund enkele der vele, in de litteratuur vermelde, gevallen hier kort mede te deelen en nog met een enkel woord toe te lichten.

Leyden (Berl klin. Woch. 91 n°. 12) refereert niet minder dan zeven gevallen, waar gedurende of na de injecties bacillen in het sputum optraden, terwijl men ze daarin vóór die injecties tevergeefs had gezocht. Hij gelooft te maken te hebben met latente tuberculeuse haarden, die zijn doorgebroken.

Van groot gewicht zijn ook de volgende casus:

Een patient met een rechtszijdig sereus exsudaat, die niet expectoreerde en evenmin koorts had, terwijl hij over het algemeen niet den indruk maakte van zwaar ziek te zijn, werd

26 Nov. 5 mgr. geinjiciëerd; hoogste temp. 40° C.
1 Dec. 6 mgr. » ; » » 39°,5 C.
9 Jan. 5 mgr. » ; » » 38°,9 C.

15 Dec. werden in het sputum tuberkelbacillen gevonden; na de laatste injectie blijft patient febriciteeren en 21 Jan. volgt de exitus laetalis.

De sectie, verricht door Virchow (Berl. klin. Woch. 91 n°. 4) leerde het volgende:

In de toppen enkele induraties, rechts bovendien enkele kleine kazige massa's.

Door de geheele long miliare tuberkels; milt, lever, nier met miliare tuberkels.

Een andere patient wordt 16 Jan. 91 opgenomen met eene recidiveerende pleuritis, die sedert het midden van December bestond en van sereusen aard was.

De rechterlongtop gaf een eenigszins gedempt-tympanitischen percussietoon, het ademgeluid was aldaar ietwat verzwakt en, alleen na flink hoesten, waren enkele vochtige rhonchi te hooren.

Patient febriciteert licht.

19 Jan. eerste injectie van 2 mgr.; tot 12 Febr. werden 10 injecties gemaakt, waarbij gaandeweg werd gestegen met de dosis tot 50 mgr..

25 Jan. verergerde de algemeentoestand van patient; in nog erger mate geschiedde dit na 5 Febr.; de temperatuur steeg gaandeweg tot 40° C. met kleine remissies en 15 Febr. konden in het sputum tuberkelbacillen worden aangetoond.

19 Febr. dood in coma.

In de toppen der pulmones induraties, rechts een oude, waarschijnlijk bronchiektatische, holte; verder door de heele long heen miliare tuberkels en ontstekingshaarden.

Milt, lever, nieren, larynx, pharynx enz. vol met miliare tuberkels.

Dit laatste geval ontleen ik voornamelijk aan eene mededeeling van Virchow, die de sectie had gedemonstreerd in de Berl. med. Gesellschaft (Berl. klin. Woch. 1891 n°. 9), en niet nalaten wil ik ter loops op te merken, welke onnauwkeurigheden bij de mededeeling van dergelijke gevallen plaats vinden.

Leyden laat zijn patient 26 Febr. sterven (zie Berl. klin. Woch. 1891 n°. 12) en Virchow demonstreert zijne longen 25 Febr. in de Berl. med. Gesellschaft, maar uit de aanteekeningen, die Virchow van Leyden verkreeg, blijkt dan ook dat de patient niet 26, maar 19 Febr. is overleden.

Heuck vermeldt in de Deut. med. Woch. 1891 n°. 23, een geval van

een patient met ulcereerende larynxtuberculosis, bij wien in het begin der behandeling in de longen niets abnormaals was te vinden.

Patient is subfebriel, krijgt injecties (9 in getal) van 1—15 mgr. pro dosi, reageert nooit duidelijk, maar begint na de 5de injectie langzamerhand te febriciteeren, tot de temperatuur eindelijk steeds 39°—40° C. wordt.

In de laatste dagen voor zijn dood kon in de rechterbovenkwab eene demping worden geconstateerd en over beide longen verspreid een aantal vochtige rhonchi.

Bij de sectie bleek in beide toppen eene caverne te bestaan en talrijke, jonge, bronchopneumonisch- tuberculeuse haarden waren over beide longen verspreid.

Miliare tuberkels ook in de abdominaalorganen.

Naunyn (Deut. med. Woch. 1891 n°. 9) vertelt van

een jongen man van 18 jaar,die een „Spitzencatarrh" had, terwijl zijn algemeentoestand goed was.

Na eene injectie van 2 mgr. krijgt hij tot 39° C. en op eene van 3 mgr., twee dagen later, tot 39°,7 C. temperatuursverhooging en van nu af aan blijft eene matige koorts bestaan, die geleidelijk toeneemt.

Cyanose, dyspnoe en na veertien dagen exitus.

De sectie bleek de, klinisch gestelde, diagnosis: acute miliaartuberculosis, te bevestigen.

Meerdere gevallen zijn in de litteratuur te vinden, waar vóór de injecties telkens en telkens weer te vergeefs in het sputum naar tuberkelbacillen werd gezocht en deze dan na de injecties gemakkelijk konden worden aangetoond.

Onder de, door mij reeds meegedeelde, gevallen, vindt men er reeds verscheidene en wel op pag. 52—55 en 65.

Dat zeer geringe doses ook ernstige gevolgen zouden kunnen hebben, daarvan vinden we in de litteratuur enkele voorbeelden vermeld:

In de Semaine médicale van 1891, pag. 21, komt een stuk voor van de hand van Boinet en Jeannel uit de „Service de M. le professeur Grasset", denzelfden, die nu weer het tuberculinum als goed en ongevaarlijk diagnosticum komt aanbevelen.

Zij vertellen de historia morbi van een jong man van 21 jaar, flink gebouwd en niet vermagerd individu, lijdende aan tuberculosis pulmonum, bij wien de dyspnoe in den laatsten tijd en „surtout depuis quinze jours" zeer is toegenomen, hoewel patient afebriel was.

De status, 16 Dec. 1890 opgenomen, leerde, dat de rechterapex gedempt was; over de geheele voorvlakte waren vochtige rhonchi te hooren, rechts achter tusschen wervelkolom en scapula was de toon eveneens gedempt; aan de punt van die scapula een duidelijk exspirium en over de geheele achtervlakte rhonchi.

18 Dec. wordt genoteerd:

„les symptômes se sont accentués; le souffle . . . . . est plus net et plus étendu".

19 Dec. injectie van 1 mgr. met temperatuursverhooging tot 39°,2 C.

20 Dec. rechts achter onder dofheid met versterkten stemfremitus; het exspirium en de vochtige rhonchi zeer duidelijk.

22 en 25 Dec. haemoptoë.

26 Dec. het exspirium bij den apex scapulae is nu amphorisch en klinkende rhonchi zijn te hooren („gros râles caverneux").

27, 28 en 29 Dec. Haemoptoë.

29 Dec. Exitus laetalis.

De sectie leerde, dat zich in de bovenkwab van de rechterlong een caverne bevond met uitbochtingen. In de midden- en onderkwab der rechterzijde waren vijf haarden van hepatisatie, die centrale excavatie vertoonden met bruinroode vochtige massa's. In het midden van een der haarden eene holte met wollige, donzige wanden, waarin bruinachtig bloed.

Verder overal tal van miliare tuberkels.

De conclusie van Boinet en Jeannel luidt, dat, tengevolge der injectie, deze begrensde en afebriele tuberculosis galoppeerend is geworden.

De haarden van hepatisatie worden beschouwd als het gevolg der injectie en verder als de bron van de bloedingen en dus als oorzaak van den dood van patient.

De verspreide miliare tuberkels zouden ontstaan zijn door bacillen, die door de lymphe van Koch waren gemobiliseerd.

Op zijn minst genomen lijkt deze conclusie mij wel wat gewaagd; immers we hebben hier te maken met een patient, wiens toestand reeds 16 dagen vóór de injectie verergerd was en nadrukkelijk vinden we vermeld, dat de toestand van 16 op 18 Dec. eene verandering onderging n.l. het exspirium was, duidelijker geworden. 19 Dec. had de injectie plaats en 20 Dec. kon demping met versterkten stemfremitus naast het exspirium worden waargenomen, terwijl ik er nog even op wil wijzen, dat zoo de miliaartuberkels werkelijk veroorzaakt waren door bacillen, die het tuberculinum had gemobiliseerd, deze tuberkels dan in 10 dagen tijds macroscopisch zichtbaar zouden zijn geworden, een wel wat kort tijdsverloop, wanneer we ons het op pag. 64 vermelde herinneren.

Mijns inziens was het proces reeds bezig zich uit te breiden vóór de injectie en gaat het niet aan alles, wat na de injectie geschiedde, nu maar doodleuk op hare rekening te schrijven; moeilijk evenwel is de beslissing in hoeverre de injectie alsnog nadeelig heeft ingewerkt.

Van veel gewicht lijkt mij de mededeeling van Jarisch (Jahresbericht van Virchow—Hirsch. 1890 II pag. 370),

die 3 Dec. 1890 des morgens een patient met lupus exulcerans in het gelaat 2 mgr. tuberculinum injiciëerde; de locale reactie trad op en 's avonds te 6 uur werd patient bij eene temperatuur

van 41° C. somnolent; 4 Dec. des avonds bezweek patient aan hartzwakte, waartegen excitantia onmachtig bleken.

De sectie leerde, behalve de verandering aan de lupeuse plekken, dat tuberculeuse ulcera in den darm waren geïnfiltreerd en rood, terwijl eene follikelzwelling van de darmmucosa werd geconstateerd. In de longen gedissemineerde pneumonische infiltraten.

Koranyi (Referaat Tijdschr. v. Geneesk. 1891 I p. 13) vermeldt nog

een geval van injectie van 2 mgr. bij een diabetica, waarbij de exitus lactalis eveneens door hartzwakte werd veroorzaakt.

C. Kritisch Overzicht.

In hoofdstuk II *B* heb ik uit de litteratuur de gegevens verzameld, die mij behulpzaam kunnen zijn bij de oplossing der vragen, welke ik meende mij naar aanleiding mijner eigene waarnemingen te moeten stellen.

En wanneer ik dan eens zie, welk antwoord ik krijg, dan blijkt

ad vraag I

dat de dosis tuberculinum, die gebruikt werd in de verschillende, door mij aangehaalde, gevallen, variëert van 1—10 mgr., doch dat men meestal niet hooger gaat voor de diagnosis dan 5 mgr.

ad vraag II

eene groote verscheidenheid te bestaan; terwijl Koch zelf, naar het schijnt, eene temperatuursstijging tot 38° C. al niet meer als eene reactie van waarde beschouwt, aarzelt Vogl (pag. 56) niet eene temperatuursverheffing tot 37°,6 als reactie aan te zien, mits op deze stijging der temperatuur eene duidelijke remissie volge.

ad vraag III

α. dat niet-tuberculeuse individuën wel degelijk na giften van 1—10 mgr. temperatuursverhoogingen, en dikwijls niet geringe, vertoonen.

Hiertegen nu zoude men kunnen aanvoeren, dat wel vermoed werd, dat de personen, die aan de injectie werden onderworpen, niet tuberculeus waren, maar dat dit geenszins bewezen was, dat integendeel het tuberculinum nu het bewijs geleverd had, dat deze personen wel degelijk in het bezit waren van een, hier of daar verborgen, tuberculeusen haard.

Dat we werkelijk in de door mij aangehaalde gevallen met niet-tuberculeuse individuën te maken hebben, kan slechts bewezen worden in vier gevallen (twee van Stintzing, pag. 49, en twee van Renvers, pag. 50,), in drie van welke de reactie allerminst dubieus mag worden genoemd, en nu zou het toch heel merkwaardig wezen, wanneer deze vier, tot sectie gekomen, patienten nu ook juist de vier eenige waren, bij wie werkelijk geen tuberculosis bestond!

Gaarne geef ik toe, dat onder het verder genoemde aantal wel deze of gene schuilt, van wie bij de autopsie gebleken zou zijn, dat hij in het bezit was van een tuberculeusen haard, maar op grond van de tot sectie gekomen gevallen meen ik als hoogst waarschijnlijk te mogen aannemen, dat het meerendeel der andere evenmin tuberculeus was en dat dus niet-tuberculeuse personen na injectie van doses tuberculinum van 1—10 mgr. temperatuursverheffing kunnen vertoonen.

3. dat tuberculeuse individuën op doses van 1—10 mgr. niet met temperatuursverheffing antwoorden, ook al behooren ze niet tot die rubriek, welke ik met den naam van phthisis progressa heb aangeduid.

En zoo is dan vraag III duidelijk beantwoord en rest mij ten opzichte der beide eerste nu nog na te gaan tot welke resultaten leidt de wijze, waarop Rosenbach en Stintzing zich uit den doolhof hebben trachten te redden.

Wanneer ik de twee hoofdconclusies, waartoe beiden komen, eens naast elkander zet en daarbij in die van

Rosenbach de vrijheid neem de specialiseering ten opzichte van de longen er uit te laten, dan luiden deze als volgt:

Rosenbach zegt:

Wanneer bij patienten met geen of weinig koorts na de injectie van kleine doses van 1—5 mgr., met twee dagen tusschenruimte stijgend, gelijkmatig sterke normaalreactie optreedt, dan is het waarschijnlijk ..... tuberculosis.

Stintzing zegt:

Optreden der koortsreactie is slechts dan een criterium op tuberculosis, wanneer de reactie komt bij giften onder 5 mgr., te beginnen met 1 à 2 mgr.; wanneer we dus het tuberculinum als diagnosticum gebruiken, moeten we beginnen met 1 mgr. en de injecties zonder sprong langzaam versterken.

We zien in die twee conclusies groote overeenstemming:

1. de manier om het tuberculinum te gebruiken is bij beiden geheel dezelfde, alleen definiëert Rosenbach duidelijker, wat hij onder reactie verstaat (pag. 57); hij laat ons dus niet in het duister, terwijl we bij Stintzing niet weten of hij 38° C. dan wel 39° à 40° C., kort of laat na de injectie, als reactie beschouwt.
2. Beiden laten eene reactie bij giften grooter dan 5 mgr. niet meer als bewijzend gelden.
3. Rosenbach vermeldt in zijne verdere conclusies de phthisis progressa als uitzondering op den regel en legt er nog eens den nadruk op, dat hij aan zijne „Spätreaction" enz. geen diagnostische waarde toekent.
4. Stintzing betoogt nog eens, dat uitblijven der reactie niets tegen tuberculosis bewijst, dat m. a. w. het niet-reageeren tuberculosis niet uitsluit.

Het behoeft wel geen betoog, dat het tuberculinum als diagnosticum toegepast volgens deze schemata al bitter weinig waarde heeft; alleen wanneer iemand bij eene injectie kleiner dan 5 mgr. duidelijk (en volgens Rosenbach nog maar op één bepaalde wijze) temperatuursverhooging vertoont, dan is hij tuberculeus en het komt mij voor, dat meerdere

der door mij aangehaalde gevallen 't al zeer waarschijnlijk maken, dat ook deze regel hare uitzonderingen zou hebben.

Aangenomen echter, dat Rosenbach en Stintzing volmaakt gelijk hadden, dan is er toch nog iets, wat over hunne methode een schaduw werpt, nl. dat aan de wijze, waarop ze te werk gaan, gevaren zijn verbonden (pag. 76).

Het zij mij vergund nu enkele opmerkingen in het midden te brengen, zoowel wat betreft de doseering van het tuberculinum als de reactie door een bepaalde dosis teweeggebracht.

Wat wil eigenlijk zeggen:

1 mgr. tuberculinum, $^1/_2$ mgr.?

Heeft dit een bepaalde waarde? kunnen we daarvan spreken, zooals we spreken van 1 gram antipyrinum, $^1/_2$ gram?

Wanneer we ons een oogenblik in herinnering brengen de wijze, waarop het tuberculinum wordt bereid (pag. 60), dan volgt daaruit onmiddellijk, dat 1 mgr. van het eene tuberculinum nog niet gelijk behoeft te zijn, en waarschijnlijk ook niet is, aan 1 mgr. van een ander tuberculinum. Of ze veel zullen verschillen in werkzaamheid, is een tweede vraag, maar verschil zal er toch wel wezen en waar we nu te maken hebben met een zoo hevig werkend middel als het tuberculinum, kan het niet anders of een dergelijk verschil moet van gewicht zijn, daar waar we met zulke kleine doses werken. Ik kan mij althans zeer goed denken, dat 1 mgr. van het tuberculinum α geene reactie, in welken vorm ook, te weeg brengt, waar 1 mgr. van het tuberculinum β dit wel doet.

Wellicht is het voor een deel daaraan toe te schrijven, dat de resultaten van de onderzoekers in '90 en '91 zoo uiteenloopend zijn.

Maar er is meer.

In zijne voordracht, gepubliceerd in het Tijdsch. v. Geneesk. 1896 II. „De wetenschappelijke nauwkeurigheid onzer posologie" wijst Stokvis er op, dat de intensiteit der (therapeu-

tische) werking niet alleen afhangt van de massa, van het gewicht van het toegediende scheikundige agens; dat men daarbij ook rekening moet houden met den vorm, waarin dit wordt toegediend: zoo dit in oplossing geschiedt, met den graad der verdunning en den aard van het oplosmiddel en dat, gegeven eenmaal, dat alle deze dingen in alle gevallen dezelfde zijn (zooals we daarvoor bij de aanwending van het tuberculinum kunnen zorgen), de doseeringswet ten slotte allesbehalve aldus luidt, dat de intensiteit der werking in rechte reden staat tot de gebruikte hoeveelheid, dat integendeel de intensiteit der werking klimt geheel onevenredig aan de aangewende dosis en dat bovendien de waarde van de dosis, waarbij de reactie optreedt, bepaald wordt door den weerstand van het levend weefsel tegenover het aangewende scheikundige agens.

Is dit alles niet letterlijk van toepassing ook op het tuberculinum? en zal evenals Koppe $^1/_2$ mgr. digitoxine ongestraft, 1 mgr. bijna ongestraft kon verdragen, maar ernstig ziek werd van 2 mgr., niet een gezond individu eenige mgr. (a) tuberculinum kunnen verdragen en stoornissen ondervinden als hem a + 1 mgr. wordt geinjiciëerd en is het niet denkbaar, dat wat voor den een *a* mgr. is, voor den ander zal blijken *b* mgr. te zijn?

Is ook hierin niet een bron van groote onzekerheid gelegen, wanneer we bovendien nog bedenken, dat Stokvis spreekt van „den weerstand door het levend weefsel geboden aan het scheikundige agens" en hij daarmêe bedoelt „gezond levend weefsel", terwijl wij bij de tuberculinediagnostiek ook meermalen zullen te maken hebben met weerstand geboden door „ziek levend weefsel"?

En dan wensch ik nog de aandacht te vestigen op een feit, dat meermalen werd waargenomen, en waarvan enkele der, door mij uit de litteratuur verzamelde, gevallen (pag. 51, 56, 57) en enkele mijner eigene waarnemingen (I, VI) als paradigmata kunnen gelden; ik bedoel nl. dit, dat zoowel ontwijfelbaar tuberculeuse individuën als andere, bij wie voor het aannemen

eener tuberculosis geen enkele grond bestaat, op verschillende tijden verschillend reageeren op dezelfde dosis tuberculinum. Dat ook dit feit aan de waarde van het middel als diagnosticum niet weinig afbreuk doet, behoeft wel geen nader betoog.

Ik ben nu gekomen tot de beantwoording van vraag IV en waar eene hinderlijke verwarring heerschte ten opzichte van de beteekenis van het tuberculinum als diagnosticum, daar heerscht op dit punt zoowel tusschen patholoog-anatomen als klinici eene opvallende overeenstemming.

Dat die gevaren ook kunnen aanwezig zijn, wanneer we een niet-tuberculeus individu injiciëeren, blijkt duidelijk uit hetgeen ik daaromtrent in het litteratuuroverzicht heb vermeld, nl. de daar aangehaalde gevallen van exitus door hartzwakte.

't Zij mij echter vergund nog een oogenblik stil te staan bij de gevaren, die een persoon bedreigen, die in het bezit is van een tuberculeusen haard.

Laat ik een oogenblik aannemen, dat deze haard is gezeteld in het longparenchym, zoodanig, dat hij niet direct met de buitenwereld communiceert. Wat kan er nu gebeuren, wanneer ik den patient tuberculinum injiciëer?

Tengevolge van de reactieve ontsteking om den haard is het nu mogelijk, dat deze gaat communiceeren met de buitenwereld; het ontstoken weefsel, en daarmee de bacillen, kunnen nu worden uitgehoest; we kunnen de bacillen dan in het sputum aantoonen, die we daarin te voren tevergeefs zochten (vgl. pag. 67).

't Is echter heel goed denkbaar, dat deze massa, of althans een gedeelte daarvan, niet wordt geëxpectoreerd; ze kan onderweg blijven steken, geaspireerd worden in een anderen bronchus en zoo aanleiding geven tot de vorming van een nieuwen haard: een gewone wijze van uitbreiding der tuberculosis; ze kan ook worden ingeslikt en, in den tractus intestinalis aangekomen, eene darmtuberculosis veroorzaken.

Maar ook op de plaats van den haard zelf dreigt gevaar:

„het is niet meer dan begrijpelijk, dat, wanneer door de ontsteking de lymphestroom in het tuberculeuse weefsel verhoogd is, daardoor tuberkelbacillen kunnen worden meegesleurd, tot op eenigen afstand weggevoerd en daar tot verdere ontwikkeling gekomen nieuwe tuberkels vormen kunnen .... de uitbreiding der locale tuberculosis, als ook het ontstaan eener algemeene miliaartuberculosis wordt aldus gereedelijk verklaard" (Korteweg. Tijdschr. v. Geneesk. 1891 I n^{0}. 15).

Dat dit zeer zeker kan gebeuren, wanneer de tuberculeuse haard is gelegen in den wand van een bloed- of lymphevat, spreekt wel van zelf.

Andere gevaren dreigen, wanneer we te maken hebben met haarden gelegen in of op de grens van sereuse vliezen (pleura, peritoneum); eene eventuëele perforatie kan dan de schromelijkste gevolgen hebben.

Dat ook klinisch dit „wakker maken van sluimerende haarden" zeer duidelijk is geconstateerd, blijkt uit meerdere mededeelingen, waarvan de beide door Pel waargenomen gevallen, medegedeeld op pag. 57, als paradigma kunnen gelden.

Nemen we aan, dat de patienten niet meer tuberculeus waren, en we de gevallen moeten beschouwen als pendanten van dat van Renvers, vermeld op pag. 50, dan heeft de tuberculinumdiagnostiek ons op een dwaalweg gevoerd.

Is dit echter niet het geval en zijn we werkelijk er in geslaagd door de injecties tuberculeuse haarden te ontdekken, die aan het klinisch onderzoek waren ontsnapt, hebben we dan de patienten niet aan een groot gevaar blootgesteld en hebben we niet alle reden tot dankbaarheid, wanneer zoo'n „wakkergemaakte" haard weer „insluimert" en alles terugkeert tot den status quo ante, zonder dat eene uitbreiding van het proces heeft plaats gehad?

Maar is voor het doen ontstaan van een dergelijke heftige ontsteking niet noodig de injectie van een *groote* dosis tuberculinum?

Het even opslaan der tallooze, in de litteratuur vermelde,

gevallen geeft daarop het antwoord en wanneer ik mij beperk tot de enkele in mijn overzicht medegedeeld, dan blijkt alleen daaruit reeds, dat in het door Naunyn gepubliceerde geval (pag. 66) 2 + 3 mgr. voldoende was om den exitus in te leiden en dat een van de beide patienten met pleuritis door Leyden en Virchow gememoreerd, (pag. 65) succombeerde na de injectie van 5 + 6 + 5 mgr.; en in de door Jarisch en Koranyi vermelde casus (pag. 68, 69) was een dosis van 2 mgr. voldoende om den exitus door hartzwakte te veroorzaken, terwijl de, in de gevallen van Pel, sluimerende haarden, duidelijk wakker waren na de injectie van 1 + 2 + 3 mgr..

En om dan nog even terug te komen op de gevaren, die ik meende (pag. 72), dat aan de methode Rosenbach-Stintzing verbonden zijn, heb ik slechts in herinnering te brengen, dat zij niet aarzelen, ter wille van de diagnostiek een dosis van $1 + 2 + 3 + 4 = 10$ mgr., in sommige gevallen althans, in te spuiten.

Een eenigszins zeker oordeel kan men natuurlijk alleen maar hebben over die gevallen, waar het, na eene nauwkeurig verrichte klinische observatie, komt tot autopsie. Waar nu eene reeks van dergelijke gevallen er op wijst, dat de exitus laetalis waarschijnlijk door de injecties is geprovoceerd, omdat zij het proces locaal zouden hebben doen toenemen of aanleiding zouden gegeven hebben tot een algemeen worden van het kwaad, is het zeker niet gewaagd te veronderstellen, dat bij eene andere reeks van gevallen, die niet ter sectie kwamen, het kwaad door toedoen van de injecties wel degelijk ook in uitgebreidheid heeft gewonnen. Dat werkelijk althans de mogelijkheid hiervan in verschillende gevallen bestaat, wordt bewezen door de reeks vermeld op pag. 67, waar na de injecties tuberkelbacillen in het sputum konden worden aangetoond; niet te ontkennen nl. is de mogelijkheid, dat die injecties werkelijk de bacillen gemobiliseerd hebben.

Men zal mij misschien tegenwerpen, dat dit gevaar toch

niet zóo groot is, daar men alleen die individuën behoeft in te spuiten ter wille van de diagnostiek, waar de physikalische symptomen te gering zijn om daarop de diagnosis te kunnen stellen, personen dus met geringe laesies.

„Geringe"? Schijnbaar althans; 't zij mij vergund in herinnering te brengen het geval door Ewald meegedeeld in de Berl. klin. Woch. 1891 n°. 4.

> „Een Amerikaan, die overgekomen was om met injecties te worden behandeld, hoorde, zooals het objectief onderzoek schoen te leeren, tot de rubriek van wat men gewoon is te noemen: phthisis incipiens. 't Eenige wat te vinden was, was eene infiltratie in den *rechter* top.
>
> In het geheel waren hem 10 mgr. tuberculinum geinjiciëerd, toen plotseling eene haemoptoë ontstond en tegelijkertijd cavernesymptomen aan de *linker*zijde werden geconstateerd.
>
> Den volgenden dag nog een haemoptoë, die den exitus tengevolge had."

Terecht merkt Ewald dan ook op:

„Wir haben eine ganze Reihe von Fällen . . . . in welche mann nicht sagen kann, was im Centrum der Lunge sitzt".

Hij had gerust kunnen vragen:

Kunnen wij dit ooit weten?

Is daarvan mijne waarneming X niet een treffend voorbeeld?

Een vrouw, bij wie niet het minste vermoeden op tuberculosis bestond, voor wier bronchitis eene gereedelijke verklaring werd gevonden, zoo al niet in haar leeftijd (67 jaar), dan toch zeker in den algemeentoestand, waarin zij zich bevond, bij wie aan de mogelijkheid eener darmtuberculosis in de verste verte niet werd gedacht, blijkt bij autopsie eene niet te miskennen tuberculeuse aandoening der beide pulmones te hebben en in haar intestinum wordt een typisch ringvormig tuberculeus ulcus gevonden.

De groote kans op gevaar, de geringe op succes hebben dan ook gemaakt, dat de injecties van het tuberculinum ter wille van de diagnostiek ongeveer geheel werden nagelaten.

Hoe trachten nu Maragliano en Grasset de verschillende moeielijkheden te ontwijken?

Maragliano volgt, eenigszins althans, de methode Rosenbach-Stintzing, in zooverre, dat ook hij begint met 1 mgr. te injiciëeren en nu gaandeweg met de dosis stijgt, niet echter tot 5, maar tot 10 mgr.; komt er algemeene reactie, dan acht hij patient tuberculeus; reageert patient echter niet, dan spuit hij nog grootere dosis in, let dan niet meer op de algemeene reactie, maar uitsluitend op de locale (zwelling van klieren, rhonchi, veranderingen van het ademgeluid, dempingen enz.). Hij laat ons echter in onzekerheid omtrent wat hij onder „algemeene reactie" verstaat, maar zelfs al deed hij dit niet, dan behoeft het toch, na al hetgeen is vooraf gegaan, wel geen nader betoog, dat ik deze methode, als geheel onbetrouwbaar en, bepaald voor het individu gevaarlijk, verwerp.

Wat zeggen nu Grasset en Vedel?

Zij injiciëeren tot hoogstens $^1/_2$ mgr. tuberculinum en gaan na of er reactie komt; komt deze, dan is patient tuberculeus; of patient, wanneer de reactie uitblijft, niet tuberculeus is, daarover laten zij zich niet uit; duidelijk echter blijkt uit tal der, door mij uit de litteratuur medegedeelde, gevallen, zoowel als uit geval X mijner eigene waarnemingen, dat dit niet het geval is.

De dosis is aangegeven, maar wat verstaan Grasset en Vedel nu onder reactie?

Zeker niet wat Rosenbach er onder verstaat, daar zij zelf zeggen, dat de reactie zeer laat na de injectie kan komen (wel 36 uur) en de hoogte der temperatuur in de gevallen, die door hen voor positief worden verklaard, verschilt van 38° — 39°,3 C.

Maar niet in alle gevallen van temperatuursverhooging na de injectie, spreken zij van „réactions bien nettes"; zij vermelden ook twee gevallen in een waarvan de temperatuur $^7/_{10}$, in het andere $^3/_{10}$ ° C. stijgt en die zij beschouwen als „réactions douteuses".

Waar is dan weer, vraag ik mij af, de grens tusschen datgene, wat reactie zal worden geacht en wat niet? De

groote moeielijkheden, die uit deze quaestie voortvloeien, blijken maar al te duidelijk uit de door mij gedane waarnemingen en wel:

geval II, waar na $^1/_2$ mgr. een temperatuur van 37°,7
geval IV, „ „ „ „ „ „ „ 37°,9
geval X, „ „ „ „ „ „ „ 38°,2
geval XI, „ „ „ „ „ „ „ 38°,1
werd waargenomen.

Laat ons dan eens nagaan, hoe Grasset en Vedel eigenlijk aan hun begrip van reactie komen; wij doen dit het gemakkelijkst door eenvoudig een hunner gevallen hier mede te deelen.

Een man van 43 jaar vertoont teekenen van een „méningite rachidienne", zonder eenig uitwendig teeken van wervelaandoening.

„La température normale, oscillant de 36°,1 à 36°,7 C, s'élève à 37°,2 après un dixième de milligramme, à 37°,8 après deux dixièmes et à 38° après trois dixièmes.

Nous concluons à la nature tuberculeuse de la méningite."

„Nous concluons": elke vaste basis voor die conclusie ontbreekt. Grasset en Vedel nemen eenvoudig voor bewezen aan datgene, wat juist nog bewezen moet worden.

Is deze methode óók gevaarlijk?

Moet misschien niet mijne waarneming X beschouwd worden als eene illustratie van dit vermoeden?

Mijns inziens, gelukkig niet. Patiente ontving acht dagen vóór den exitus hare eerste injectie van $^1/_2$ mgr. en is gesuccombeerd geheel onder de symptomen van inanitie, die hare gereedelijke verklaring vond in het ulcereerend maagcarcinoom met enorme metastasis in den hepar „een adeno-carcinoom", zooals het in het sectieverslag luidt, „van zeer maligne aspect".

Teekenen van bronchitis bestonden reeds bij hare opname, dus vóór de injecties, en in den algemeentoestand van patiente kwam door de injecties niet de minste verandering.

Maar, en vooral hieraan hecht ik groote waarde, bij het

microscopisch onderzoek van de tuberkels in de longen, bleek het, dat deze waren van zeer ouden datum, dat professor Siegenbeek van Heukelom verklaarde hier voor zich te zien eene oude tuberculosis, grootendeels òf in genezing overgegaan òf tot rust gekomen en dus niet versche tuberkels, zooals het geval had moeten zijn, wanneer men ze als „post injectiones ontstaan" wilde aannemen, nog afgezien van de quaestie of het mogelijk is, dat tuberkels in acht dagen tijd zich zoover ontwikkelen kunnen, dat ze, zooals deze, macroscopisch, zichtbaar worden.

Was Grasset, toen hij het „un moyen sans danger" neerschreef, geheel vergeten het geval uit zijne kliniek door Boinet en Jeannel gepubliceerd, zie pag. 67, waar boven te lezen staat: „tuberculose pleuro-pulmonaire apyrétique: injection d'un milligramme de lymphe de Koch; marche rapide (fièvre et hémoptysies;) mort".

Is Grasset misschien de meening zijner collega's niet toegedaan en beoordeelt hij het geval, zooals ik heb uiteengezet op pag. 68? Of is hij van oordeel, dat een dergelijk verloop zich alleen bij 1 mgr. en per se nooit bij $^1/_2$ mg. kan voordoen?

Wat mij zelf betreft heb ik mijne meening omtrent dit geval op pag. 68 voldoende toegelicht en, zooals uit het litteratuur-overzicht blijkt, is de minimumdosis, waarbij exitus optrad, die van 2 mgr. ineens toegediend, en dan wel exitus door hartzwakte, niet door de reactie in het tuberculeuse weefsel opgewekt.

Onmogelijk is het, met wiskundige zekerheid uit te maken of een tuberculeus individu nadeel zou kunnen ondervinden van eene injectie van $^1/_2$—1 mgr. tuberculinum; naar het mij voorkomt blijkt zoowel uit datgene, wat de litteratuur leert, als uit mijne eigene waarnemingen, dat dit gevaar, medisch gesproken, niet bestaat; dit volgt tevens uit de hier en daar nog steeds plaats hebbende behandeling van tuberculosis met kleine giften tuberculinum, uit het feit dat nog steeds door niemand afdoende is uitgemaakt, dat aan

het tuberculinum iedere plaats, zoowel in de rij der diagnostische als der therapeutische hulpmiddelen, moet ontzegd worden op grond van het gevaar aan de injectie verbonden, zoodat ook ik mij niet gerechtigd zou achten, gesteld, dat het tuberculinum in kleine doses aangewend naar mijne meening een goed diagnosticum voor tuberculosis was, aan hare toepassing als zoodanig het veto op te leggen, op grond van, wel eens een enkele maal waargenomene, nadeelige gevolgen na de injectie van grootere doses.

Waar de internist niet aarzelt met zijne proefpunctienaald in de pleuraholte door te dringen om zich te overtuigen van de al of niet aanwezigheid van etter en hij daarbij een daad verricht, waarvan hij niet met wiskundige zekerheid de verklaring kan afleggen, dat zij geene nadeelige gevolgen zal hebben, maar waar hij zoo en niet anders handelt, omdat hij meent dit te moeten doen in het belang van den patient, zou ik evenmin eene proefinjectie met eene *kleine* dosis tuberculinum durven ontraden, wanneer deze kon leiden tot de zekerheid omtrent het al of niet bestaan eener tuberculosis.

Aan het einde van het laatste hoofdstuk hoop ik de gronden te vermelden, waarop ik echter meen het wederinvoeren van het tuberculinum als diagnosticum voor tuberculosis bij menschen te moeten ontraden, nadat ik eerst heb nagegaan, wat de toepassing van het tuberculinum als diagnosticum voor rundertuberculosis ons leert.

DERDE HOOFDSTUK.

Tuberculinum als diagnosticum voor rundertuberculose en zijne toepassing tot bestrijding van de tuberculose onder den veestapel.

Zooals wij gezien hebben, leeren zoowel mijne eigene waarnemingen als de litteratuur, dat het tuberculinum als diagnosticum voor tuberculosis bij menschen als een niet betrouwbaar, in sommige gevallen ook als een gevaarlijk, middel moet worden gekenmerkt.

Gaan we nu na, hoe het gesteld is met de waarde van het tuberculinum als diagnosticum voor dierlijke, en dan wel speciaal rundertuberculosis.

Dat in de veeartsenijkunde eene groote waarde aan het middel wordt gehecht is een ieder bekend, die gewoon is dagelijks min of meer nauwkeurig zijne courant door te lezen; niet heel lang geleden nog, 30 October 1895, verscheen het koninklijk besluit omtrent de tuberculinuminjecties in België en 23 Mei 1896 publiceerde de heer D. A. de Jong, Rijksveearts, inspecteur der vee- en vleeschkeuring te Leiden, in het Landbouw Weekblad een uitvoerig bewerkt en helder gesteld rapport naar aanleiding van eenige vragen, hem gedaan door het hoofdbestuur der Hollandsche Maatschappij van Landbouw, omtrent de bestrijding der rundertuberculose in ons land.

En dat misschien toch deze of gene leek, en misschien zelfs wel een enkel medicus, nog vreemd opziet, waar hij hoort van tuberculinuminjecties bij runderen, vindt dit mogelijk wel zijne verklaring in een feit, dat we, en ik voeg er hartgrondig bij helaas!, vermeld zien in het bovengenoemd rapport van den heer de Jong, en dat antwoord geeft op de eerste hem gestelde vraag:

„Welke resultaten zijn verkregen van de bemoeiingen vanwege de Regeering (uit het rapport blijkt, dat hier de Nederlandsche regeering wordt bedoeld) met de inspuiting van tuberculinum bij invoer van vee in België?"

Dat antwoord luidt:

„Op de eerste vraag is geen antwoord te geven, omdat, voor zoover mij bekend, inspuitingen met tuberculinum vanwege onze Regeering niet hebben plaats gevonden".

Is dat dan zoo iets bijzonders, dat onze regeering zich niet bezig houdt met iets, wat toch klaarblijkelijk uitsluitend thuis hoort op het gebied der veeartsenijkunde?

Het was van 16 tot 21 September 1895, dat te Bern bijeen was „le VIe congrès international de médecine vétérinaire", en het was aldaar, dat de twee volgende moties, de eerste met 98 stemmen vóór en geen tegen, de tweede met 73 tegen 32 stemmen werden aangenomen.

De eerste luidde als volgt:

„La tuberculose est un moyen précieux de diagnostic et peut rendre les plus grands services dans la lutte contre la tuberculose. Il n'y a pas lieu d'abandonner l'emploi de cette substance sous prétexte, qu' elle peut provoquer une aggravation de la maladie."

De tweede:

„Le congrès émet le voeu, que les gouvernements prescrivent l'emploi de la tuberculine dans les étables où la tuberculose a été constatée."

Daaruit volgt wel, dat de overgroote meerderheid van dit, tot oordeelen bevoegde, congres van meening was, dat staatsinmenging wel degelijk gewenscht, zoo niet noodzakelijk is, en daaruit mogen we tevens de conclusie trekken, dat de diagnostische waarde van het middel door die deskundigen zeer hoog werd aangeslagen.

Laat ons eens nagaan, hoe hoog.

„La tuberculine est un moyen précieux", het is een kostbaar middel, een middel van groote waarde; of bedoelt „précieux" soms meer dan dat? is de uitdrukking misschien wat ongelukkig gekozen?

Neen, integendeel! het nalezen der debatten leert ons, dat de uitdrukking „précieux" door haren voorsteller, professor Bang uit Kopenhagen, zorgvuldig is uitgezocht, dat hij wel degelijk wilde doen uitkomen, dat hij wel „kostbaar", niet „onfeilbaar" bedoelde.

Uit de tweede alinea van de eerste motie volgt, dat men het wenschelijk achtte duidelijk te doen uitkomen, dat, al zijn misschien aan de injectie van het tuberculinum gevaren verbonden, deze toch niet zoo groot zijn om daarin aanleiding te vinden het tuberculinum als diagnosticum weer prijs te geven; want in diezelfde motie is van nog iets anders sprake:

„et (la tuberculine) peut rendre les plus grands services dans la lutte contre la tuberculose."

Bevestigt deze uiting niet het zooeven geopperde vermoeden?

Om een juist inzicht in deze zaak te verkrijgen, zal het noodig zijn de volgende vragen eens nauwkeurig na te gaan:

I. Bedoelt Bang, waar hij spreekt van een „moyen précieux", onfeilbaar?

II. Zijn er aan de aanwending van het middel werkelijk gevaren verbonden?

III. Wanneer zal blijken, dat de eerste vraag in ontkennenden, de tweede in bevestigenden zin moet worden beantwoord, hoe is het dan mogelijk, dat het congres met zoo'n overgroote meerderheid van stemmen beide vergaande moties kon aannemen?

Ad vraag I.

Om tot eene juiste beantwoording dezer vraag te komen, zal het noodig zijn, dat wij de litteratuur ter hand nemen en gedachtig aan het „historia docet" eens zien, wat we daarin vinden, nadat Koch eenmaal zijne beroemde publicatie van 13 November 1890 de wereld in had gestuurd.

In December van hetzelfde jaar werden in het vétérinaire instituut te Dorpat door professor Guttmann de eerste proeven genomen op runderen met het injiciëeren van tuberculinum.

Eéne koe kreeg 0,1 cc en reageerde van 38°,1—40° C.
eene tweede „ „ 0,2 cc. „ „ „ 38°,5—40° C.
„ derde „ „ 0,3 cc. „ „ „ 39°—41°,3 C.

Alle drie waren verdacht van tuberculosis en bij de sectie bleek dan ook, dat tuberculeuse laesiën aanwezig waren.

Ter contrôle werden twee, naar het klinisch onderzoek te oordeelen, gezonde stieren geinjiciëerd, ieder met 0,3 cc. en beide reageerden niet; bij de autopsie werd niets abnormaals gevonden.

Aangemoedigd door dit evident succes werden in verschillende streken van Duitschland door professoren en veeartsenijkundigen proeven genomen, die ik hier, daar het mij te ver zou voeren, niet wil vermelden, (ik noem alleen de namen van Roeckl en Schütz te Berlijn, Bang te Kopenhagen, Lydtin te Karlsruhe, Johne en Siedamgrotzki te Dresden) en in Frankrijk begonnen op 27 Februari 1891 aan de école vétérinaire te Alfort de proefnemingen van de Société de médecine vétérinaire pratique de Paris, waarvan professor Barrier een rapport uitbracht, dat, gepubliceerd in den Recueil de médecine vétérinaire van 15 Augustus 1891, o.a. de volgende conclusie bevat:

„en employant dès la première injection une forte dose de tuberculine (0,5 cc) après repos et observation préalables des sujets, il y a beaucoup de chances d'obtenir avec cette substance une réaction suffisamment nette et rapide sur les sujets tuberculeux. La même injection a par contre toutes chances de ne rien produire ou de ne déterminer qu'une hyperthermie insignifiante sur les bovidés sains ou habituellement apyrétiques".

Ik stel er prijs op deze conclusie in haar geheel hier te vermelden, omdat zij, voorzichtig gesteld als zij is, ook nog heden ten dage, zooals wij later zullen zien, hare waarde behoudt, en dan wensch ik nog eens de aandacht te vestigen op de woorden: „beaucoup de chances" en een eindje verder „toutes chances", maar vooral ook op de „hyperthermie insignifiante"; want onfeilbaar oordeelde de commissie het

middel niet, en zij gaf toe, dat bovendien nog wel, zij het dan ook lichte, temperatuursverhooging kon voorkomen, waaraan men echter geen waarde moet hechten.

En al dadelijk doet zich dan de vraag voor, waar is de grens?

Welke temperatuursverhooging zal men beschouwen als „insignifiante", aan welke zal men diagnostische waarde toekennen?

Het is de groote verdienste van Nocard, directeur de l'école vétérinaire d'Alfort, deze vraag op eene, voor de praktijk bruikbare, wijze te hebben opgelost.

De proefnemingen, die hij nam, verschillen in menig opzicht van die door zooveel anderen genomen, zooals Nocard zelf vertelde in de Société centrale de médecine vétérinaire bij de zitting van 25 Mei 1892 (Recueil de médecine vétérinaire 30 Juni 1892). De meeste andere experimentatoren werden gerugsteund door comités, regeeringen, particulieren, die geld beschikbaar stelden voor het experiment, zoodat zij zich proefdieren kochten, deze inspoten en daarna seceerden; daaronder waren dus natuurlijk vele klinisch duidelijk tuberculeuse om de reactie op na te gaan. Nocard nu „a eu la chance de ne pas avoir d'argent pour faire ces expériences; si j'en avais eu, j'aurais" — zegt hij heel oprecht — „comme les autres opéré sur des animaux certainement tuberculeux"; hij moest nu naar andere middelen omzien:

„j'y ai réussi, grâce à la complaisance d'un boucher, lequel mettait à ma disposition les animaux 24, 36 ou 48 heures avant de les sacrifier;" daarbij werd hij geholpen door oud-leerlingen, die elders ook zoo deden, en het resultaat, op die wijze verkregen, zien we medegedeeld in de Académie de médecine 13 October 1891:

van 57 ingespoten runderen reageerden er op 0,2—0,4 cc. tuberculinum.

19 met temperatuursverhooging van $1^0,4$—$2^0,9$ C.

daarvan bleken bij sectie 17 tuberculeus te zijn, een had levercirrhose (distomatose), het andere had adénie généralisée; 38 reageerden niet, en daarvan waren er 2 tuberculeus en

wel met duidelijke afwijkingen, het waren echte „phthisiques". klinisch makkelijk te herkennen tuberculeuse individuën; op het niet reageeren daarvan zal ik straks nog terugkomen.

Uit deze en later door hem gedane onderzoekingen kon Nocard reeds aan het einde van 1891 eenige conclusies trekken, waarvan de voornaamste hier volgen:

1°. De injectie van 0,3 à 0,4 cc., al naarmate de grootte van het proefdier, veroorzaakt *gewoonlijk* bij de tuberculeuse runderen eene temperatuursverhooging van 1°,5—3° C.

2°. De injectie van dezelfde dosis bij gezonde runderen veroorzaakt geen *noemenswaarde* temperatuursverhooging.

3°. De koortsreactie komt meestal 12—15 uren na de injectie, soms na het 9de, zeer zelden pas na het 18de uur; ze duurt altijd meerdere uren.

4°. Bij zeer tuberculeuse, werkelijk phthisische, runderen kan, vooral als ze reeds spontaan febriciteeren, de reactie uitblijven.

5°. Bij sommige tuberculeuse runderen, niet vallende onder rubriek 4, kan de temperatuursverhooging soms minder zijn dan 1 graad; daar dergelijke geringe temperatuursschommelingen ook bij gezonde runderen voorkomen, moet men alleen aan temperatuursverhooging grooter dan 1°,4 C. eene positieve waarde toekennen: eene temperatuursverhooging kleiner dan 0°,8 heeft niet de minste beteekenis; bij een dier, waar de temperatuur stijgt van 0°,8—1°,4 C., zal de injectie na eenigen tijd (een maand b.v.) moeten worden herhaald met eene grootere dosis tuberculinum.

Later volgde nog eene conclusie:

6°. Injecties, die elkander met eenige dagen tusschenruimte opvolgen, geven steeds minder sterke reactie. Het organisme schijnt aan de werking van het tuberculinum te wennen, doch „cette accoutumance est très-passagère; chez plusieurs vaches tuberculeuses, soumises aux injections tous les quinze jours, tous les dix jours ou tous les huit jours, j'ai enregistré huit ou dix fois de suite des hyperthermies sensiblement égales".

Laat ons nu eerst nagaan, hoe Nocard aan die voorschriften gekomen is en welke waarde wij daaraan hebben toe te kennen.

Hij spoot de runderen in kort voor den dood, onderzocht of liet onderzoeken post mortem en zorgde, dat daarbij nauwkeurig en minutieus te werk werd gegaan, de longen nageplozen, de verschillende gangliën bekeken enz.; zoo werd dus een staat opgemaakt aan de eene zijde van de verkregen temperatuurcurve, aan de andere zijde van het resultaat der autopsie, en nu werd nagegaan onder welke algemeene regelen deze verhouding kon worden gebracht; men moet erkennen, dat deze wijze van werken als eene uiterst nauwkeurige en tot zekere resultaten leidende, moet worden beschouwd, en toch kon Nocard hieruit slechts één regel zonder uitzonderingen afleiden: „Ieder dier, dat reageert hooger dan 1°,4 C., is tuberculeus"; later zullen we zien, dat Nocard's meening in dit opzicht door andere bevoegde beoordeelaars niet wordt gedeeld; maar van de tuberculeuse runderen schieten dan nog over die, welke, klinisch vergevorderd tuberculeus, niet reageeren en die, welke minder dan 1°,4 C reactie geven. Nemen we eens een oogenblik aan, dat een bepaald rund reageert met 0°,9 op 0,4 c.c. tuberculinum; de proef wordt 1 maand later herhaald met 0,5 c.c., en nu krijgen we 1° temperatuursverhooging; is dit dier nu tuberculeus?

Men ziet het, vragen blijven over, vragen trouwens, die zooals zal blijken, voor de veeartsenijkundigen van uiterst weinig gewicht zijn, maar van oneindig groot belang voor ons, menschenartsen.

Werden nu de door Nocard gegeven regels maar zoo voetstoots door andere autoriteiten overgenomen?

Verhief zich geen stem daartegen?

In het, door Nocard onder den titel van „Les tuberculoses animales, leurs rapports avec la tuberculose humaine" uitgegeven boekje, vindt men bovenstaande voorschriften, benevens nog eenige andere, die hier minder tot de zaak afdoen,

vermeld, en Nocard zelf vestigt de aandacht op de bezwaren daartegen ingebracht.

a. „Men heeft wel eens intra vitam eene duidelijke reactie ($>$ 1°,4 C.), en bij de autopsie is niets van tuberculosis te vinden."

Het antwoord, dat Nocard op deze tegenwerping geeft, luidt als volgt:

Hij wil niet ontkennen, dat in de litteratuur menig geval van dien aard vermeld wordt, maar is degeen, die de sectie heeft verricht wel overtuigd, dat hij goed heeft gezocht? Is geen plekje in de longen, geen ganglion in het mesenterium hem tusschen de vingers doorgeglipt, waar de verborgen tuberkel, de oorzaak der reactie in gelegen kon zijn? En weet de opponent wel, dat het zoo veelvuldig voorkomt, dat men juist bij duidelijke reactie eene minieme afwijking als oorzaak daarvoor vindt?

„Je pourrais citer", zegt hij, „des faits nombreux absolument probants, où il a suffi d'un seul ganglion tuberculeux, de quelques petits foyers pulmonaires pour provoquer une hyperthermie de 2°."

Aardig is het te lezen wat Nocard zeide bij de discussie op het „VI^e^ congrès international de médecine vétérinaire" in 1895 te Bern gehouden; de vergadering was tegenwoordig geweest bij de sectie van twee runderen, die gereageerd hadden op de injectie met tuberculinum; de prosector had gezocht, gezocht en niets gevonden; langzamerhand verdwenen de congresleden één voor één, en eindelijk bleef Nocard alleen achter; hij, de profeet van het tuberculinum, hij geloofde er niet aan, dat er geen tuberculosis zou zijn: „j'étais resté seul ayant plus de foi que mes collègues, lorsqu' après un quart d'heure de nouvelles recherches je les appelai pour leur faire constater une lésion tuberculeuse de la grandeur du pouce dans les poumons! Il n'y avait pas de tuberculose, affirmait-on, et cependant elle existait positivement."

b. „Men krijgt wel eens geen reactie bij dieren, die bij de autopsie tuberculosis blijken te hebben."

Volmaakt waar, antwoordt Nocard, maar we moeten alle phthisicae onmiddellijk uitsluiten (zie n°. 4 zijner conclusies); dit heeft praktisch niet het minste belang en verkleint de waarde van het tuberculinum niet, daar we deze gevallen gemakkelijk klinisch kunnen vinden.

Hierbij laat Nocard de wederlegging, en toch, we zullen later zien, dat hij daarin ongelijk had, omdat bevoegde beoordeelaars als Bang en Hess wel degelijk niet-vergevorderde tuberculosis niet zagen reageeren.

Maar wie, die eenmaal kennis genomen heeft van den arbeid van Nocard ten opzichte van het tuberculinum, wie, die eenmaal weet met hoeveel vuur hij de invoering der tuberculinumproef voorstaat in het belang van den veestapel, met hoeveel gloed hij zijne overtuiging verdedigt, wat schoone resultaten hij door de invoering heeft verkregen, zal het den sanguinischen Franschman euvel duiden, dat hij in zijne conclusies iets te ver ging, dat hij op het daareven genoemde congres uitriep:

„ . . . . la tuberculine est un moyen incomparable, je ne dis pas infaillible, mais c'est un peu dans ma pensée, ma foi est absolue . . . . . " ?

Doch laat ons nu eens zien wat Bang, professor te Kopenhagen, de andere bekende voorvechter van het tuberculinum ons heeft te vertellen.

Het was op het internationale congres van Hygiene en Demographie, in September 1894 te Budapest gehouden, dat Bang, die toen beschikte over het resultaat van 300 autopsiën, mededeelde, dat daarvan 36 niet overeenkwamen met het injectieresultaat; enkele waarnemingen vertrouwt hij niet, omdat de runderen bij de injectie zeer vermoeid waren (ze hadden eene lange reis achter den rug) of omdat de dosis tuberculinum te klein was; hij houdt nu over 272 autopsiën, waarvan 9 niet uitkwamen, dit is dus 3 pCt, en zeer terecht mag Bang dan ook opmerken, dat het een goed middel is, hoewel „we cannot declare it to be infallible" (The veterinary Journal, December 1894).

De foutieve diagnosen worden door hem evenals door Nocard onderscheiden en waar hij bij *a* evenals deze toegeeft, dat er misschien toch nog wel hier of daar eene laesie was, bij *b* zegt hij, dat wel degelijk ook tuberculeuse laesiën werden gevonden, maar meest „very small and old. so that their virulency may be doubtful".

Natuurlijk heeft ook hij meerdere gevallen van niet-reageerende phthisische runderen. Maar, en nu komt een essentiëel punt van verschil met Nocard, hij zag menigmaal, dat de reactie niet optrad, wanneer de proef werd herhaald, ja, zelfs wanneer dit een half of een heel jaar later gebeurde. Hij vond dit bij 20 van 80 runderen; 4 van die 20 werden geslacht en tuberculeus bevonden. Daarvan zijn meer voorbeelden bekend; het zij mij vergund hier nog een zeer sprekend aan te halen:

Armsby vermeldt in The veterinary Journal van Januari 1893 in een stukje, getiteld: „The Koch test for tuberculosis", dat bij twee runderen op 18 en 19 Juni 1892 met 0,250 cc ingespoten, de temperaturen stegen van:

α van 101°,8 F — 106° F.
β van 102° F — 107°,4 F.

Op 22 en 23 Juli daaraan volgend, dus ruim 1 maand later, werden ze weer ingespoten met 0,250 cc en reageeren nu als volgt:

α van 102°,2 F — 103°,4 F.
β van 102°,8 F — 103°,6 F.

dus eene reactie, die, volgens de regels van Nocard zelf, niet geldt, mag worden verwaarloosd.

Koe *α* bleek bij autopsie eene lichte tuberculosis te hebben van de bronchiaalklieren, de longen en het omentum;

Koe *β* van de bronchiaalklieren en de pulmones.

In de Deutsche Zeitschrift für Thiermedecin und vergleichende Pathologie van 23 December 1895 komt een uitvoerig artikel voor van Bang, getiteld: „Die Verwendung des Tuberculin in dem Kampfe gegen die Tuberculose des Rindviehs".

Daarin deelt Bang mede eene statistiek, die door A. Eber verzameld is en loopt over 563 gevallen: Eber vond hierbij 489 maal (d. i. 86,86 pCt.) de diagnose, die men, op de tuberculinumreactie afgaande, had gesteld, bevestigd; 74 maal echter (d. i. dus 13,14 %) bleek de autopsie niet in overeenstemming met wat de tuberculinumreactie had doen vermoeden. Het aantal autopsiën, waarover Bang zelf nu beschikt, bedraagt 515 en daarvan waren 50 gevallen foutief, dat is dus 9,7 %. Ook nu splitst hij weder de fouten onder de twee rubrieken en vertelt, dat hij zelf onder rubriek *a* drie gevallen moet rangschikken, waar hij ondanks het meest nauwkeurig onderzoek niets kon vinden, wat aan tuberculosis deed denken; in twee gevallen was het dier volmaakt gezond, een er van had gedurende 4 achtereenvolgende jaren 1892—1895 elk jaar weer opnieuw duidelijk gereageerd; in het derde geval leed het rund aan etterige pyelitis en chronische fibreuse nephritis. Rubriek *b.* bevat dan weer naast de phthisicae de tuberculeuse laesiën, welke hij op het congres te Budapest als „very small and old" kenmerkte.

Niet twijfelachtig nu laat Bang zich een eind verder als volgt uit:

„Den Schluss müssen wir aber unbedingt aus der in verschiedener Weise constatirten Unsicherheit in der Tuberculinwirkung ziehen, dass wir die Tuberculinprobe nicht als ein unbedingt sicheres gerichtliches Beweismittel ansehen dürfen . . . . . die Tuberculinreaction allein giebt meiner Meinung nach keinen, in gerichtlichen Fragen hingänglichen, Beweis für die Gegenwart der Tuberculose, und der negative Erfolg einer Tuberculinimpfung giebt noch weniger einen absoluten Beweis für die Abwesenheit der Tuberculose."

Op het „VIe congrès international de médecine vétérinaire" in September 1895 te Bern gehouden, is Bang een der rapporteurs in de tuberculinumquaestie; in zijn uitvoerig rapport heet het:

„la réaction de la tuberculine permet dans la règle d'affirmer le diagnostic."

Zeer duidelijk wordt dit geïllustreerd door wat Bang terloops mededeelt; hij zegt;

„mes dernières expériences ont donné un résultat analogue, 14 diagnostics erronés sur 124 autopsies. Le total (van zijne of onder zijn toezicht gedane waarnemingen) est de 515 autopsies et 50 diagnostics faux = 9,7 %.

Nu zal men zich herinneren, dat hij op het congres te Budapest eene statistiek had van 300 gevallen, waarvan hij terecht meende er eenige dubieuse te mogen uitsluiten, zoodat het gehalte van 9 % foutief daalde op 3 %; die 300 gevallen vinden we hier terug onder die 514, en zoo lijkt het dus alsof het cijfer 9,7 % ook nu weer te hoog is, maar dan wensch ik de aandacht te vestigen op de eerste zinsnede, waar Bang vertelt, dat zijne laatste serie is van 124 gevallen met 14 foutieve, d. w. z. 11,11 %. Die laatste serie zal hoogstwaarschijnlijk wel geheel volgens de regelen der kunst zijn behandeld, experientia doctus, zoodat we een cijfer van 10 % foutieve diagnosen wel als juist mogen aannemen.

Hoe dit ook zij, Bang zelf zegt niet dubbelzinnig:

„L'effet de la tuberculine est incertain; ce fait est dûment constaté".

Laat ons nu zien wat Hess en Guillebeau, de twee vijanden van het tuberculinum ons op dit punt te vertellen hebben; al dadelijk blijkt het, dat hunne vijandschap niet zoo ver gaat, of ze willen gaarne openlijk verklaren:

„La tuberculine peut rendre comme moyen de diagnostic des services appréciables; la valeur devient douteuse dans les cas de tuberculose généralisée, ainsi que de tuberculose ancienne, aussi bien chez les sujets maigres que chez les bêtes grasses" (VIe congrès international").

Is dit eigenlijk, maar dan in gematigder termen, niet hetzelfde wat Bang verkondigt?

Wanneer we nu terugkeeren tot ons punt van uitgang en ons afvragen wat de bedoeling was der woorden „un moyen précieux", dan behoeven we niet langer daarnaar te

zoeken; voor- en tegenstanders zijn het hierover eens, dat het middel groote diensten kan bewijzen, maar onfeilbaar is het niet; zekerheid omtrent het al of niet bestaan eener tuberculeuse aandoening kunnen we er niet door verkrijgen.

Ad vraag II.

We komen nu tot de beantwoording der vraag, of aan de aanwending van het middel werkelijk gevaren zijn verbonden, en het komt mij voor, dat we het meest logisch te werk gaan door eerst de vijanden van het tuberculinum aan het woord te laten, om vervolgens na te gaan, wat zijne vrienden tot zijne verdediging zullen kunnen aanvoeren.

Het blijkt dan al dadelijk, dat met de gevaren bedoeld wordt het nadeel, dat het individu van de inspuiting zou kunnen ondervinden. In zijn rapport, uitgebracht op het „VI^{e} congrès international", deelt Hess ons mede, hoe hij met Guillebeau heeft waargenomen 53 gevallen, en hij bij een derde deel dier gevallen zag, dat de algemeene toestand van het individu door de injectie leed. De beesten hadden minder eetlust, waren triestig.

Bij meer dan de helft (33 van de gevallen) namen zij waar phlegmoneuse zwellingen van de grootte van een duiven- tot ganzenei, die opvallend pijnlijk waren, warm aanvoelden en sterk jeukten; deze verdwenen alle spontaan, zonder een spoor van ettering, in een tijdsverloop van 2—15 dagen na de injectie. Zij meenen gerechtigd te zijn elke sepsis hierbij te mogen uitsluiten, daar zij bij iedere inspuiting juist zeer streng antiseptisch te werk gingen: „nous ne croyons pas", zegt Hess, „qu'il eût été possible d'y mettre plus de soins et d'exactitude".

Het is mij niet mogen gelukken omtrent dit punt uit de litteratuur vele gegevens te verzamelen. Alleen Kilborne en Schroeder vermelden in hun rapport: (U. S. Department of agriculture. Bureau of animal industry. Bulletin n^{0}. 7) „Swelling and tenderness at the seat of injection, sufficiently

severe to be clearly noticeable were present in less than 20 percent of the cattle."

Johne en Siedamgrotzki zagen bij hunne proefnemingen in Saksen „sur presque tous les sujets (tuberculeux ou non) au siège de l'injection un peu d'infiltration inflammatoire du tissu cellulaire". (Nocard, Revue in de Ann. de l'Institut Pasteur, 1892.)

Het punt echter waar het op aankomt is dit, dat Hess en Guillebeau beweren menigmaal eene verergering der kwaal te hebben kunnen constateeren en dat niet zoozeer uit de klinische verschijnselen als wel uit hetgeen zij post mortem vonden. 24 gevallen n.l. kwamen ter autopsie en daarvan zouden er 13 duidelijk aantoonen, dat door de injèctie van het tuberculinum eene acute miliairtuberculosis werd veroorzaakt; uit een nader onderzoek van 7 van die 13 gevallen, bleek mij, dat we in 5 daarvan te maken hebben met eene zeer verspreide en, zooals Hess zelf zegt, reeds lang bestaande tuberculosis, waarbij minstens de longen, bronchiaal- en mesenteriaalklieren, in de meeste gevallen bovendien nog andere organen (pleura, lever, milt, peritoneum, uterus, oviduct) waren aangedaan, gevallen dus, waarbij we met een langbestaand, voortschrijdend lijden te maken hebben, waar we ook zonder tuberculinuminjectie nieuwe tuberkels met recht mogen verwachten.

Om met een enkel voorbeeld de wijze, waarop Hess en Guillebeau te werk gaan, nader toe te lichten, diene geval 32; hier werden bij de sectie in de longen gevonden eenige kaashaarden van de grootte eener noot tot die eener vuist, om één waarvan hyperaemie en grijze punten, „qui peuvent être des bronches sectionnés ou des tubercules gris"; wat van de twee het echter zijn vermeldt het verslag niet, en dan heet het verder:

„La plèvre avoisinante est recouverte d'une quantité de villosités de tissu conjonctif, courtes et rouge clair, que nous considérons comme une poussée toute récente de tissu tuberculeux."

Mijns inziens opperde professor Hutyra bij de discussie

zeer ad rem de vraag met welk recht deze zinsnede daar werd neergeschreven.

Hess zegt in zijn rapport, dat zijne bevindingen in volmaakte harmonie zijn met wat de patholoog-anatomen bij de menschen hadden geconstateerd, echter in flagranten strijd met hetgeen door de veeartsenijkundigen wordt bericht. Hoe dat te verklaren?

Eenvoudig hierdoor, dat de meeste runderen geslacht worden òf onmiddellijk na de injectie, dus eer het proces zich verder heeft kunnen uitbreiden, òf veel later, zoodat dan moeilijk meer is na te gaan wat van de, op dit tijdstip bestaande, tuberculosis reeds vóór de injectie aanwezig was, en wat eerst daarna is ontstaan. De sectie behoort te geschieden het liefst tusschen den 25sten en 30sten dag, wanneer de nieuwe tuberkels zich, voor het oog zichtbaar, hebben kunnen ontwikkelen.

Gedurende het congres demonstreerde Guillebeau de longen van eene koe, die na de injectie was gedood en waar om de tuberculeuse haarden eene duidelijke hyperaemie, injectie van de capillairen, was te zien.

Hess en Guillebeau gaan zoo ver met hunne conclusies, dat zij, om het gevaar aan de injecties verbonden, de volgende motie voorstellen:

„L'emploi de la tuberculine est à déconseiller dans la pratique bovine à cause du développement fréquent d'une tuberculose miliaire aigue."

Laat ik er dadelijk bijvoegen, dat deze motie met groote meerderheid, slechts 3 stemmen vóór, verworpen werd.

Wat hadden de voorstanders van het tuberculinum dan tegen de motie aan te voeren?

De critische opmerking van Hutyra vermeldde ik reeds.

Nocard repliceerde gedecideerd:

„partout où nous avons appliqué la tuberculine, depuis plusieurs années, les animaux tuberculeux isolés sont restés ce qu'ils étaient."

Onder 300 gevallen zag hij tweemaal eene galoppeerende

phthisis optreden, [bij de autopsie, 12 dagen na de injectie, vond men in de ingewanden tal van nieuwe miliairtuberkels en rondom de oude laesiën eene sterke en uitgebreide hyperaemie, (Revue in de Ann. de l'Institut Past. 1892)] en dat bij dieren, die reeds vóór de injectie zeer ernstige en algemeene laesiën hadden.

Siedamgrotzki, die een groote ondervinding in Saksen had opgedaan, verklaarde:

„wir können sagen, das weder erhebliche Nachteile, noch namentlich eine Verschlimmerung der Krankheit eingetreten sei."

De meening van Bang [en aan de opinie van dezen grooten voorvechter van het tuberculinum valt daarom zooveel waarde te hechten, omdat hij reeds van zijne eerste proefnemingen af het oog op dit punt der quaestie gevestigd hield en toen reeds tweemaal een geval waarnam, waarbij hij meende de verergering der kwaal aan de injecties te moeten toeschrijven, (Nocard. Revue in de Ann. de l'Institut Past. 1892)], vinden we vermeld in het door hem uitgebracht rapport:

„Une pareille exacerbation de la tuberculose à la suite de l'inoculation de la tuberculine ne s'observe chez le boeuf qu' exceptionnellement et seulement lorsqu' il s'agit de tuberculose avancée."

In het meer genoemde Duitsche tijdschrift had hij zich reeds in dien geest uitgelaten, er aan toevoegende, dat een bepaald bewijs, dat de tuberculose zich tengevolge der injecties verder uitbreidt, nooit te leveren is, en er alleen van eene waarschijnlijkheid kan gesproken worden, wanneer talrijke waarnemingen zich summeeren, en dit nu is niet het geval; hij deed onderzoek bij de verschillende veeartsen, die indirect onder hem werkten, maar van geen hunner ontving hij eenig bericht omtrent nadeelige gevolgen.

Op grond van een en ander meende Bang dan ook gerechtigd te zijn de tweede helft zijner motie in te kleeden als hij deed, en de overgroote meerderheid sanctionneerde die opinie.

Heeft men hier aldus geconcludeerd, dat de injectie van tuberculinum niet gevaarlijk kan zijn voor een bepaald individu? Mijns inziens geenszins. Het komt mij integendeel voor, dat ook de onderzoekingen der veeartsen en met name die van Bang en Hess-Guillebeau (ik herinner hierbij even aan de door den laatste gehouden demonstratie op het congres) ons leeren, dat eene injectie van tuberculinum wel degelijk aanleiding **kan** geven tot eene uitbreiding der ziekte, dat de reactieve ontsteking ook hier duidelijk op den voorgrond treedt. En zegt ook Nocard het niet zelf in zijn „Les tuberculoses animales?"

„L'action de la tuberculine sur les lésions tuberculeuses est des plus remarquables; il survient au voisinage immédiat de la lésion une inflammation intense avec exsudation, puis infiltration leucocytique abondante; le foyer tuberculeux peut être ainsi isolé, délimité et comme expulsé du tissu où il s'était développé, ... il (le résultat) peut être extrèmement fâcheux pour les lésions viscérales, dont l'élimination n'est pas possible, et qui deviennent le centre de nouvelles productions tuberculeuses, et parfois le point de départ d'une généralisation promptement mortelle."

Ik meen wel te mogen aannemen, dat de meeste veeartsenijkundigen het met Bang eens zullen zijn (zie pag. 97), dat eene injectie van eene zoo groote quantiteit tuberculinum (0,4-0,5 cc.) gevaarlijk is voor een rund met uitgebreide tuberculeuse laesiën; zou er echter wel iemand zijn, die positief de verklaring durft afleggen, dat het inspuiten van dezelfde groote quantiteit bij een rund met geringe tuberculeuse laesiën voor dat dier absoluut ongevaarlijk is?

Hoe dit zij, uit te maken is de zaak niet en wel om de eenvoudige reden, dat het klinisch onderzoek bij de runderen zóó uiterst moeilijk is, dat wil men klinisch de diagnose tuberculosis stellen, het dier uitgebreide laesiën moet hebben.

Misschien zou men de quaestie kunnen oplossen door tuberculeuse runderen met tuberculinum in te spuiten en ze, zooals Hess en Guillebeau willen, 25 tot 30 dagen p. i. te

slachten, en dan na te gaan, of men telkens en telkens weer versche miliairtuberkels vond.

Theoretisch moge dit van belang zijn, uit een practisch oogpunt is aan deze quaestie, zooals later zal blijken, niet de minste waarde te hechten.

Wat de oplossing van vraag II betreft, meen ik mij dus bij Bang te mogen aansluiten, er bijvoegende, dat ik de mogelijkheid van uitbreiding van het proces bij een minder aangedaan dier niet à priori kan ontkennen.

Ad vraag III.

Zoo ben ik dus genaderd tot de behandeling der derde vraag, die, nu we de beide eerste hebben opgelost, aldus moet luiden:

Hoe is het mogelijk, dat, gegeven eenmaal de feilbaarheid en de, zij het dan ook in weinige gevallen duidelijk gebleken, gevaarlijkheid van het middel, het congres met zulk eene overgroote meerderheid van stemmen de beide moties kon aannemen?

Om tot een juist begrip daarvan te komen komt het mij het best voor aan de hand van Nocard het een en ander omtrent den aard en de verbreiding der tuberculosis onder de runderen mede te deelen. Nocard, die zich in zoo veel opzichten voor de wetenschap verdienstelijk heeft gemaakt, gaf nog onlangs met Leclainche, professor aan de veeartsenijkundige school te Toulouse een arbeid in het licht, getiteld: „Les maladies microbiennes des animaux," waarvan een Duitscher aan het slot van eene zeer warme aanbeveling het volgende zeide:

„Jedem Freunde fremder Originalität und fremden Wissens kann das schöne Werk . . . . nicht warm genug empfohlen werden. Möge es anch in Deutschland viele Freunde finden." (Foth. D. Z. für Thiermedecin. Dec. 1895.)

Het is aan dit werk en aan het reeds meermalen genoemde „Les tuberculoses animales," dat het volgende is ontleend.

Een denkbeeld te geven van de uitgebreidheid der tuberculosis onder de runderen is ontzettend moeielijk en dat wel, omdat alle statistieken berusten op de verslagen van de autopsiën, in de abattoirs verricht; volgens die statistieken varieert het % gehalte in Frankrijk van 0 % — 50 %, in Saksen was het 18,25 % in 1893, in Engeland 5 % — 20 % in 1892, in Holland zooals de Jong vermeldt in zijn reeds genoemd rapport 1,16 %—6,80 %, waarbij echter eene stijging van het procentgehalte valt op te merken.

Dat deze cijfers verre beneden het ware zijn behoeft wel haast geen nader betoog; immers de veehouder, die zeker weet, dat een rund tuberculeus is, ja zelfs, die maar in de verste verte het bestaan eener tuberculosis bij een zijner runderen vermoedt, is wel zoo wijs dit dier niet naar eene plaats te brengen, waar de keuring nauwkeurig geschiedt; hij loopt dan immers alle kans, dat het vleesch als voor de consumptie gevaarlijk in beslag zal worden genomen; hij haast zich dus een dergelijk dier daar te doen slachten, waar hij weet, dat òf met de keuring de hand wordt gelicht, òf deze niet plaats heeft, m. a. w. het is zoo goed als zeker, dat aan de abattoirs alleen die dieren worden aangebracht, waarvan de eigenaar vermoedt, dat ze gezond zijn. En toch vindt men nog de zooeven genoemde cijfers; hoe hoog zouden deze dan niet zijn, wanneer eene dergelijke schifting door de veehouders niet plaats had?

We kunnen dus wel als bewezen aannemen, en we zullen later zien, dat we ons niet vergissen, dat de tuberculosis onder de runderen eene zeer verspreide ziekte is.

Kunnen we ons nu een denkbeeld er van maken, hoe die ziekte zoo verspreid komt?

Allicht denkt deze of gene medicus dan aan de, onder de menschenartsen zoo zwaarwegende herediteit, doch tot zijne verbazing luidt het antwoord op die vraag:

Neen, niet de herediteit maar de contagiositeit!

Als bewezen mag worden aangenomen, dat de herediteit bij de runderen eene uiterst geringe rol speelt; Bang, die

zich uitvoerig met dit onderwerp jaren lang al bezig houdt, heeft tot nu toe niet meer dan 31 congenitale tuberculoses kunnen vaststellen en wel meest van de lever of het portaalgebied (derhalve infectie gekomen langs de venae umbilicales), en wanneer we nagaan de cijfers, verkregen in verschillende landen ten opzichte van de verhouding der tuberculosis bij volwassen dieren en kalveren, dan blijkt:

dat in Frankrijk van 1 April '92 — 31 Maart '93
8,68 pCt. van de geslachte, volwassen dieren,
0,04 pCt. van de geslachte kalveren,
in Saksen in 1890,
16,5 pCt. van de geslachte volwassen runderen,
0,04 pCt. van de geslachte kalveren tuberculeus waren.

Aangezien kalveren geslacht worden, nadat ze drie tot acht weken hebben geleefd, is misschien een gedeelte van die tuberculosis bij kalveren nog aan contagiositeit te wijten.

Door Dr. Empis werd zeer terecht de opmerking gemaakt, dat men ook aldus kan redeneeren: „de kalveren worden zóó gauw geslacht, dat de aanwezige tuberkelbacillen den tijd niet hebben hunnen invloed te doen gelden."

Op deze vraag geeft het tuberculinum het antwoord: in eenen stal reageerden

van 57 runderen ouder dan 2 jaar, 46 stuks.
van 42 runderen van 4 maanden — 2 jaar, 9 stuks.

De reageerende werden nu van de niet-reageerende gescheiden en 20 maanden later reageerde van de 30 afgezonderde jongere er geen een (de 3 andere waren er niet meer).

Zelfs al brengen we hier de fout van ± 10 pCt. in rekening, het bewijs is er niet te minder om, wanneer men bovendien weet, dat 25 van de jongere geboren waren van tuberculeuse moeders (d. w. z. moeders, die gereageerd hadden).

Hoewel dus de herediteit, en dat natuurlijk in die gevallen, waarin de tuberkelbacil circuleert in het bloed van de moeder en gelegenheid heeft door de placenta heen te dringen, niet mag worden genegeerd, aan de contagiositeit echter moet het leeuwenaandeel aan de verspreiding der ziekte worden geweten.

Ik kom nu tot de beantwoording der vraag:

Hoe komt die besmetting tot stand?

Langs twee wegen: dien der respiratie- en dien der digestie-organen.

Als eene der gewichtigste oorzaken van de verspreiding der tuberculosis moet worden beschouwd de melk, afkomstig van koeien met vergevorderde tuberculosis (eene zoodanige dus, waar kans bestaat, dat de bacillen, in het bloed circuleerend, in de melk overgaan) en met tuberculosis der uiers; deze melk moet als eene voorname bron van besmetting, vooral voor de kalveren, worden aangezien.

Overigens is de tuberculosis niet besmettelijk zooals de zoogenaamde gewone infectieziekten:

„pour la tuberculose, au contraire, la contagion ne s'opère qu' à la faveur d'une cohabitation intime et prolongée."

Dit geldt zelfs zoo, dat in de weide het gevaar voor besmetting ongeveer tot nul is gereduceerd. Voor die besmetting is noodig het voortdurend in de nabijheid zijn van een besmet dier, dat vooral gevaarlijk is, wanneer het hoest en op die manier de bacillen verspreidt.

Een interessant staaltje daarvan, dat eene langdurige, intieme samenleving noodig is, haalt Pearson aan in zijn artikel „Tuberculosis of cattle." (The veterinary Journal, Sept. 1892).

Hij werd gehaald bij eenen stal, die 10 jaren geleden was opgericht met ingevoerde koeien; de stal was goed gelucht en voldeed aan alle eischen; nadrukkelijk vermeldt hij echter: „it will be observed, that neighbouring animals can come into almost as intimate contact with each other, as when they are at liberty; they can lick each other, eat each other's food, etc. etc.".

Van tijd tot tijd werden „purely bred animals" toegevoegd; „inbreeding has never been practised".

Vier jaar geleden werd voor het eerst tuberculosis geconstateerd, die dus per se moest zijn ingevoerd; alle maatregelen werden toen genomen, „the affected animals

were destroyed as soon as the disease was diagnosed, and their places in the stable were desinfected . . . . . the herd was periodically examined by an expert to detect, if possible, the incipient cases of the disease."

Pearson kon, toen hij er bij werd geroepen, van de 79 runderen na uiterst nauwkeurig onderzoek er 6 voor tuberculeus verklaren; de rest werd met tuberculinum ingespoten en . . . . 33, dus bijna de helft, reageerden; van die 33 kwamen er 27 tot autopsie en bleken werkelijk tuberculosis te hebben!!

In eenen stal dus, waarin gedurende 6 jaren geen geval van tuberculosis voorkwam, bleek 4 jaren nadat het eerste geval van tuberculosis zich had voorgedaan, de kleine helft besmet te zijn, hoewel „inbreeding has never been practised." Derhalve moet het contagium hier worden beschuldigd.

Het gelukte Pearson in dit geval slechts 6 van de 39 tuberculeuse runderen door klinisch onderzoek als zoodanig te herkennen, en daaruit volgt wel onmiddelijk, dat tuberculosis bij runderen zeer moeielijk te diagnostiseeren is.

Wanneer men aan de hand van Nocard deze zaak bestudeert en ook nagaat, wat andere bevoegde autoriteiten als hunne meening daaromtrent verkondigen, dan valt aan de moeilijkheid der tuberculosis-diagnostiek bij runderen niet te twijfelen.

Nocard zegt namelijk:

„le diagnostic clinique en est extrèmement difficile, même à une période avancée de son évolution;" en de voor deze stelling aangehaalde bewijzen zijn talloos; het zou mij te ver voeren daarvoor hier eene plaats in te ruimen, en dit geldt dan, nota bene, voor de diagnosis der tuberculosis pulmonum; voor de abdominaal-tuberculosis luidt het:

„alors le diagnostic clinique est presque impossible."

Hess is de eenige, die de zaak zoo moeilijk niet vindt, maar wordt onmiddelijk op het „VI^{e} congrès international" door Nocard op zijne vingers getikt; Hess had bij eene der twee proefkoeien eene bepaalde tuberculeuse laesie gediag-

nostiseerd; bij de autopsie bleek, dat op die plaats van tuberculosis geen spoor was te vinden; Nocard zegt heel guitig:

„ce qui prouve en passant que la clinique, quoiqu'elle soit très bien faite, peut rester insuffisante . . . ."

Laurent zeide daaromtrent:

„or ce doute est régulier (le doute pour reconnaître la tuberculose chez les bêtes à cornes), même pour le plus grand praticien, mis en présence d'une bête ayant l'apparence de toutes les qualités."

Nogueira spreekt van „le diagnostic toujours si difficile de la tuberculose bovine."

Welke zijn nu wel de nadeelen aan het heerschen der tuberculosis onder een veestapel verbonden?

Hiervan geeft de heer de Jong ons in zijn, reeds meermalen aangehaald, rapport een kort overzicht, dat hier moge volgen:

1°. het noodzakelijk geworden „opruimen" der aangedane dieren, omdat ze niet willen groeien, omdat ze uitteren;

2°. het niet vet worden, het niet geven van voldoende melk in evenredigheid met het gebruikte voedsel;

3°. soms de vernietiging van den verkoop;

4°. het onbruikbaar worden van de melk door uiertuberculosis;

5°. het onvruchtbaar worden der koe;

6°. het frequent voorkomen van abortus, „verwerpen";

7°. de besmettelijkheid en daardoor de uitbreiding van het kwaad;

8°. gevaar voor besmetting der menschen, die met het rund frequent omgaan en in zoo'n stal vertoeven.

Naar het mij voorkomt een zeer gewichtig lijstje!

Resumeerende komen we dus tot de conclusie, dat de veestapel hier en daar bedreigd wordt door een kwaad, dat, hoewel het kan overgeërfd worden, toch oneindig meer voortwoekert door besmetting, dat uiterst moeilijk en dan nog meest pas in de latere stadia herkend wordt, zoodat een tijdig isolement van de besmette, en dus daardoor voor hunne buren gevaarlijke, individuën niet mogelijk is.

Behoeft het ons, nu wij de zaak zoo voorgesteld zien, nog te verwonderen, dat zeer groote waarde door de veeartsen wordt gehecht aan een middel, hetwelk hen in staat stelt de tuberculosis tijdig te herkennen in haren meest geringen vorm? Immers daarmede is nu de therapie gegeven:

1°. een strenge afscheiding der niet en der wel reageerende dieren, nadat de klinisch duidelijk tuberculeuse runderen zijn verwijderd. Deze worden zoo mogelijk gemest en afgemaakt.

2°. het niet toelaten van een nieuw individu in den stal, vóór het de tuberculinumproef heeft ondergaan.

3°. het zorgvuldig reinigen en desinfecteeren van den besmetten stal.

4°. de besmette dieren afgezonderd houden en hunne kalveren onmiddelijk na de geboorte verwijderen, zoodat ze niet aan besmetting blootstaan en hen, nadat ze aan de tuberculinumproef zijn onderworpen en niet hebben gereageerd, voegen bij de gezonde afdeeling.

5°. eens of tweemaal in het jaar de tuberculinumproef in de gezonde afdeeling herhalen, om zoodoende eene nog ontstane of ontwikkelde tuberculosis te herkennen en te verwijderen.

Ziehier in het kort wat te doen valt; een ieder, die omtrent deze interessante quaestie meer verlangt te weten, verwijs ik naar het uitvoerige rapport van den heer de Jong of de reeds meermalen genoemde originaliën van Bang en Nocard.

Duidelijk is het, dat op deze wijze zonder veel kosten van eenen gedeeltelijk zieken veestapel binnen niet al te langen tijd een volkomen gezonde kan worden gemaakt, maar . . . zeiden we daar straks niet, dat het middel feilbaar is, dat het gevaren voor het individu meebrengt? Het is op deze beide punten, dat ik nog met een enkel woord de aandacht wil vestigen.

Stellen we ons eens eenen stal voor van een honderd koeien, die door den eigenaar voor besmet wordt gehouden, en dien hij gezuiverd wil hebben.

Na een nauwkeurig klinisch onderzoek verklaren wij 5 koeien tuberculeus en verwijderen deze; de andere worden aan eene tuberculinuminjectie onderworpen, 40 daarvan reageeren meer dan 1^0,5 C., 5 tusschen 0^0,8 en 1^0,5 C., de overige niet of nog minder.

Wat nu te doen met de 5 matig reageerende koeien?

Wil ik volgens Nocard te werk gaan, dan moet ik deze na eenigen tijd aan eene sterkere injectie onderwerpen, maar tijd heeft de eigenaar niet, er moet dadelijk gehandeld worden.

Welnu, ik plaats deze 5 bij de reageerende afdeeling, misschien zijn enkele tuberculeus, dan behooren ze er thuis, misschien zijn sommige het niet, dan verhoog ik daardoor voor deze de kans, dat ze het worden, maar ik verkrijg des te meer zekerheid voor mijne 50 gezonde runderen. Ik offer dus een enkel rund aan het algemeen op.

Maar zijn de 40 andere alle tuberculeus?

Laten we eens aannemen, dat 4 het niet zijn, dit is veel, heel veel zelfs; welnu, dan offer ik ook deze 4 op aan het algemeen belang.

Gesteld, dat ik in de reageerende afdeeling er in het geheel 7 plaats, die er niet thuis behooren, heb ik dan absolute zekerheid, dat onder mijne gezonde afdeeling geen enkele tuberculeuse koe meer is?

Neen, en nogmaals neen! maar de kans is heel gering, want de phthisische, die zoo wij weten, niet reageeren, heb ik door mijn klinisch onderzoek uitgesloten, zoodat er misschien eene enkele met een geringe, echter hoogst waarschijnlijk voor de besmetting niet gevaarlijke, aandoening achterblijft; maar wat nood, mocht de aandoening zich ontwikkelen — over 6 of 12 maanden onderzoek ik immers weer!

Zoo had Bang met eenen geïnfecteerden stal het volgende succes:

April 1892	131	77	—
October 1892	—	77	7
Mei 1893	90	103	10
October 1893	—	107	1
April 1894	87	122	2
October 1894	—	119	1
Mei 1895	69	136	3
October 1895	—	132	2
	reageerende afdeeling	gezonde afdeeling.	in de gezonde afd. reageerend.

En hier had de scheiding der beide afdeelingen nog wel plaats door eenen, in eenen bestaanden stal, opgetrokken muur. Dat Mei 1893 zulk een slecht cijfer gaf, moet geweten worden aan de, toen nog geheel onvoldoende, scheiding.

En nu het andere argument, het gevaar voor de verergering der ziekte?

Gaan we met Bang mee, dan is dit gelijk nul, daar we begonnen met de vergevorderd tuberculeuse runderen te scheiden van de andere; en dat dit gevaar voor de praktijk toch gelijk nul mag worden gesteld, blijkt duidelijk uit het feit, vermeld op pag. 97.

Maar laat ons de rekening eens ruim nemen, laat ons eens zeggen, dat bij 3 runderen de kwaal werkelijk verergerd is, dan krijgen we in het geheel 10 runderen, die we opgeofferd, dien we individueel nadeel berokkend hebben; maar dat de veehouder groot voordeel heeft door de behandeling, behoeft wel geen nader betoog.

Ondervindt hij nu groot nadeel op deze 10 runderen? Hoogstwaarschijnlijk niet of zeer weinig. Wanneer hij er zich op toelegt de ziekste dieren der reageerende afdeeling te mesten en gaandeweg te slachten, van de hand te doen, (het is bekend, dat b.v. waar hier te lande het vleesch aan de keuring wordt onderworpen, dit alleen bij gegeneraliseerde tuberculosis voor de consumptie wordt afge-

keurd), de andere te gebruiken als melkgevers, (het is eveneens bekend, dat melk van een tuberculeuse koe alleen dan gevaarlijk is, wanneer de tuberculosis algemeen is of eene locale tuberculosis der uiers bestaat) en zijnen veestapel te vergrooten op de wijze als vroeger aangegeven, dan zal het nadeel tot een minimum zijn beperkt, zoo het nog mocht bestaan.

Dat het noodig is de stieren ook aan de tuberculinumproef te onderwerpen, spreekt wel vanzelf; de mogelijkheid, dat bacillen met het sperma meegaan, is niet buitengesloten en zeer zeker niet in een geval, zooals Perroncito vermeldt in de Giornale de medicina veterinaria van Febr. 1892, van tuberculosis der testes, waarbij de tuberkels drongen tot in de klier, zoodat hij meende te moeten aannemen, dat de tuberkelbacillen gelijk met het sperma werden geëvacueerd.

Rest ten slotte nog de vraag, of de gezonde dieren eenig nadeel ondervinden van de injectie, of de lactatie er door verminderd wordt, of graviditeit er misschien door wordt afgebroken.

Ook op deze vragen geeft Nocard ons het antwoord, nadat hij daaromtrent uitvoerige proeven heeft genomen: de quantiteit melk vermindert niet, de graviditeit wordt evenmin gestoord.

In „the veterinary magazine" van Febr. 1895 publiceerde James Law een artikel, getiteld: „experiments with tuberculin on non-tuberculous cows", waarin hij ons mededeelt het resultaat, verkregen door proeven op gezonde koeien met herhaalde injecties, wat betreft de respiratie, de pols, de melksecretie (waarbij melkanalyses werden gemaakt), en dat aldus eindigt:

„So far as there is evidence before us, everything points to the harmlessness of a single test dose on a sound animal system."

Op grond van hetgeen dit hoofdstuk ons leerde, kunnen we ons dus ten slotte verklaren, hoe het mogelijk was, dat het „VIe congrès international de médecine vétérinaire" met zulk eene overgroote meerderheid van stemmen eene motie

kon aannemen, waarbij de regeeringen werden uitgenoodigd de tuberculinumproef voor te schrijven in stallen door tuberculosis besmet, de proef met het tuberculinum, een middel dat, hoewel de veeartsen het beschouwen, en terecht, als een „moyen précieux de diagnostic" toch niet een onfeilbaar en ongevaarlijk middel, ook in hunne wetenschap, blijkt te zijn.

Op denzelfden grond meenen we gerechtigd te zijn tot de conclusie, dat juist hetgeen de geschiedenis der tuberculinumdiagnostiek bij runderen ons leert, ons dwingt te erkennen, dat we verkeerd gaan, wanneer we dit middel weer bij menschen willen aanwenden, omdat de fundamenteele basis, waarop de wetten der tuberculine-diagnostiek bij runderen zijn geredigeerd, bij de menschen ten eenenmale ontbreekt en ontbreken zal en omdat we gezien hebben, dat gegeven eenmaal die basis, we dan in het tuberculinum een middel zouden bezitten, dat ons geen zekerheid, hoogstens groote waarschijnlijkheid zou kunnen brengen.

CONCLUSIES.

Wanneer ik aan het slot van mijne beschouwingen gekomen, mijne conclusies in enkele paragraphen wil samenvatten, luiden deze als volgt:

I. De methode, door Grasset en Vedel aangegeven, ter herkenning van interne tuberculosis moet als onbetrouwbaar en onzeker worden beschouwd.

II. De methode, die Maragliano aangeeft voor hetzelfde doeleinde, is onbetrouwbaar en gevaarlijk.

III. Het tuberculinum kan uitmuntende diensten bewijzen ter bestrijding der tuberculosis onder den veestapel.

IV. Ook de toepassing van het tuberculinum als diagnosticum voor runder-tuberculosis leert, dat dit middel geen deugdelijk diagnosticum voor menschelijke tuberculosis is.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

De methode, door Grasset en Vedel aangegeven, ter herkenning van interne tuberculosis moet als onbetrouwbaar en onzeker worden beschouwd.

II.

De methode, die Maragliano aangeeft ter herkenning van interne tuberculosis, is onbetrouwbaar en gevaarlijk.

III.

Het tuberculinum kan uitmuntende diensten bewijzen ter bestrijding der tuberculosis onder den veestapel.

IV.

De toepassing van het tuberculinum als diagnosticum voor rundertuberculosis leert, dat dit middel geen deugdelijk diagnosticum voor menschelijke tuberculosis is.

V.

De abnorme gang bij de aangeboren heupluxatie is in hoofdzaak het gevolg van de insufficientie der abductoren van het bovenbeen.

VI.

In sommige gevallen van chlorosis is de ijzertherapie alleen niet voldoende, doch behoort tevens rust, soms zelfs bedrust. te worden aanbevolen.

VII.

Het constateeren van Sang phlegmasique kan bijdragen tot een vroegtijdige diagnosis van pneumonia fibrinosa.

VIII.

De meest rationeele behandeling van cholera asiatica bestaat vooralsnog, behalve in de toevoering van warmte, analeptica enz., in de tijdige aanwending van entero- en hypodermoklysis.

IX.

De tuberculosis plant zich door infectie, slechts in geringe mate door overerving, voort.

X.

Artt. 295, 297 en 298 behoorden uit ons Strafwetboek te vervallen.

XI.

Maag- en maag-darmoperaties bij eenigszins uitgeputte individuën verrichte men over locale huid-anaesthesie.

XII.

Behandeling van neuspolypen behoort bij den specialist.

XIII.

Waar de operateur eene diepe narcose noodzakelijk oordeelt; behoort de narcositeur, onverminderd zijne verantwoordelijkheid, de vrije beschikking te hebben over een assistent.

XIV.

Uitbreiding van het chirurgisch-gynaecologisch onderwijs in den zin als aangegeven door F. von Winckel (Munch. med. Woch. 1896 n°. 46) verdient aanbeveling.

XV.

Bij eene atonische uterusbloeding, optredend na de geboorte van de placenta, wrijve en comprimeere men den uterus uitwendig en injiciëere ergotine subcutaan: vermindert de bloeding niet spoedig aanmerkelijk, dan tamponneere men, onder de noodige cauteelen, uterus en vagina met iodoformgaas.

XVI.

Het hobbelig oppervlak bij enkele vormen van levercirrhose is, behalve aan schrompeling van bindweefsel, ook te wijten aan vicariëerende hyperplasie van leverweefsel.

XVII.

Bij aandoeningen der traanwegen behoort splijting der traanpunten niet in de eerste plaats te geschieden.